

2/19/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011960508

WPI Acc No: 1998-377418/199832

XRAM Acc No: C98-114616

XRFX Acc No: N98-295077

**Articles having substrate with primary polymeric coating -  
useful as vision correction devices, artificial organs, drug-delivery,  
drug-targetting and bioanalytical systems, permselective membranes or  
prostheses**

Patent Assignee: NOVARTIS AG (NOVS ); NOVARTIS INC (NOVS ); NOVARTIS SA  
(NOVS ); NOVARTIS PHARMA GMBH (NOVS )

Inventor: CHABRECEK P; LOHMANN D; CHAVRECEK P

Number of Countries: 083 Number of Patents: 016

Patent Family:

| Patent No     | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date     | Week     |
|---------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| WO 9828026    | A1   | 19980702 | WO 97EP7201 | A    | 19971219 | 199832 B |
| ZA 9711491    | A    | 19980826 | ZA 9711491  | A    | 19971222 | 199840   |
| AU 9859849    | A    | 19980717 | AU 9859849  | A    | 19971219 | 199848   |
| NO 9903064    | A    | 19990621 | WO 97EP7201 | A    | 19971219 | 199939   |
|               |      |          | NO 993064   | A    | 19990621 |          |
| EP 946220     | A1   | 19991006 | EP 97954745 | A    | 19971219 | 199946   |
|               |      |          | WO 97EP7201 | A    | 19971219 |          |
| CN 1245439    | A    | 20000223 | CN 97181530 | A    | 19971219 | 200028   |
| BR 9714429    | A    | 20000425 | BR 9714429  | A    | 19971219 | 200033   |
|               |      |          | WO 97EP7201 | A    | 19971219 |          |
| NZ 336158     | A    | 20001222 | NZ 336158   | A    | 19971219 | 200104   |
|               |      |          | WO 97EP7201 | A    | 19971219 |          |
| MX 9905936    | A1   | 19991101 | MX 995936   | A    | 19990623 | 200106   |
| AU 732216     | B    | 20010412 | AU 9859849  | A    | 19971219 | 200128   |
| KR 2000069693 | A    | 20001125 | WO 97EP7201 | A    | 19971219 | 200131   |
|               |      |          | KR 99705749 | A    | 19990623 |          |
| JP 2001507255 | W    | 20010605 | WO 97EP7201 | A    | 19971219 | 200138   |
|               |      |          | JP 98528383 | A    | 19971219 |          |
| US 6436481    | B1   | 20020820 | WO 97EP7201 | A    | 19971219 | 200257   |
|               |      |          | US 99331516 | A    | 19990622 |          |
| EP 946220     | B1   | 20030326 | EP 97954745 | A    | 19971219 | 200323   |
|               |      |          | WO 97EP7201 | A    | 19971219 |          |
| DE 69720253   | E    | 20030430 | DE 620253   | A    | 19971219 | 200336   |
|               |      |          | EP 97954745 | A    | 19971219 |          |
|               |      |          | WO 97EP7201 | A    | 19971219 |          |
| ES 2196394    | T3   | 20031216 | EP 97954745 | A    | 19971219 | 200413   |

Priority Applications (No Type Date): EP 96810890 A 19961223

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9828026 A1 E 49 A61L-027/00

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU  
CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR  
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM  
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE  
IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9711491 A 47 A61L-000/00

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

AU 9859849 A A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 NO 9903064 A A61L-027/00  
 EP 946220 A1 E A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
 MC NL PT SE  
 CN 1245439 A A61L-027/00  
 BR 9714429 A A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 NZ 336158 A A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 MX 9905936 A1 A61L-027/00  
 AU 732216 B A61L-027/00 Previous Publ. patent AU 9859849  
 Based on patent WO 9828026  
 KR 2000069693 A A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 JP 2001507255 W 53 A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 US 6436481 B1 C08J-007/18 Based on patent WO 9828026  
 EP 946220 B1 E A61L-027/00 Based on patent WO 9828026  
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
 MC NL PT SE  
 DE 69720253 E A61L-027/00 Based on patent EP 946220  
 Based on patent WO 9828026  
 ES 2196394 T3 A61L-027/00 Based on patent EP 946220  
 Abstract (Basic): WO 9828026 A

Articles comprise substrate with a primary polymeric coating carrying reactive groups predominantly on the surface, with the polymeric coating comprising repeat units derived from a polymerisable, unsaturated compound carrying reactive groups, such that the concentration of reactive groups, based on spin-label determination by ESR spectroscopy, is 0.2-20 multiply 10<sup>-9</sup> mol spin/cm<sup>2</sup>, preferably 0.5-15 multiply 10<sup>-9</sup> mol spin/cm<sup>2</sup>, especially 2-12 multiply 10<sup>-9</sup> mol spin/cm<sup>2</sup>. Also claimed are (1) methods for preparing the articles; and (2) articles with a hybrid-type coating obtained from the above articles.

USE - The articles may be used as ophthalmic devices for vision correction e.g. contact lenses (including extended-wear contact lenses), intraocular lenses and lenticular corneal implants (artificial corneas), artificial organs e.g. liver, pancreas, kidney or heart, drug-delivery systems e.g. (micro)capsules, (micro)beads and transdermal membranes, drug-targeting systems e.g. for tumour or brain targeting, bioanalytical systems, affinity carriers, permselective membranes, prostheses, surgical repair or implant materials or other biomedical devices e.g. vascular grafts, bone repairs, nerve repairs, dental repairs or catheters (all claimed).

ADVANTAGE - The articles exhibit desirable characteristics regarding adherence to substrate, reactivity, lubricity, durability, biocompatibility, bioaffinity, bioactivity, permeability, permselectivity for gases, liquids and solutions and wettability by aqueous solution such as human body fluids. The hybrid-type coatings exhibit outstanding thermal, oxidative and hydrolytic stability and resistance to delamination from the substrate caused by mechanical stress, desirable permeation characteristics for liquids, gases, ions, nutrients and low-molecular weight compounds while having controlled permeability for high-molecular weight biocomponents such as proteins, glycoproteins and lipids. The articles also have high resistance against temperature changes, autoclaving, bioerosion, swelling and shear forces, smooth surface down to the sub-micron area, uniform layer thickness and excellent lubrication properties, high resistance, durability in biological surroundings and good resistance.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Dwg.0/0

Title Terms: ARTICLE; SUBSTRATE; PRIMARY; POLYMERISE; COATING; USEFUL;  
VISION; CORRECT; DEVICE; ARTIFICIAL; ORGAN; DRUG; DELIVER; DRUG; TARGET;  
SYSTEM; PERMSELECTIVE; MEMBRANE; PROSTHESIS

Derwent Class: A82; A96; B04; B07; D21; D22; G02; P34; P81

International Patent Class (Main): A61L-000/00; A61L-027/00; C08J-007/18

International Patent Class (Additional): A61L-029/00; B01D-069/12;

C08J-007/12; G02B-001/04; G02C-007/04

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V02; A12-V03; B11-C04A; B12-M02F; B12-M11E;

D08-A; D09-C01; G02-A05

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M424 M740 M903 N101 P922 V743

Chemical Fragment Codes (M6):

\*02\* M903 P922 R220 R501

Polymer Indexing (PS):

<01>

- \*001\* 018; R24054 G0384 G0339 G0260 G0022 D01 D11 D10 D12 D26 D51 D53 D58  
D63 D87 F41 F73 F89; H0011-R; K9427; M9999 M2073; L9999 L2391;  
L9999 L2073; L9999 L2506-R; H0000; S9999 S1285-R; S9999 S1070-R;  
S9999 S1581; S9999 S1661; S9999 S1401-R; S9999 S1514 S1456; S9999  
S1207 S1070; P0088
- \*002\* 018; R00800 G0384 G0339 G0260 G0022 D01 D11 D10 D12 D23 D22 D26 D31  
D42 D51 D53 D58 D63 D73 D87 F47 F41 F89; H0011-R; K9427; M9999  
M2073; L9999 L2391; L9999 L2073; L9999 L2506-R; H0000; S9999  
S1285-R; S9999 S1070-R; S9999 S1581; S9999 S1661; S9999 S1401-R;  
S9999 S1514 S1456; S9999 S1207 S1070; P0464-R D01 D22 D42 F47;  
P0088
- \*003\* 018; R13150 G0817 D01 D12 D10 D26 D51 D54 D57 D58 D65 D86 F39;  
R13149 G0817 D01 D12 D10 D26 D51 D54 D57 D58 D65 D88 F39; H0011-R;  
K9427; M9999 M2073; L9999 L2391; L9999 L2073; L9999 L2506-R; H0000;  
S9999 S1285-R; S9999 S1070-R; S9999 S1581; S9999 S1661; S9999  
S1401-R; S9999 S1514 S1456; S9999 S1207 S1070; P0088
- \*004\* 018; G0806 G0022 D01 D51 D53 D22-R D42 D58 F13 F43; H0011-R; K9427;  
M9999 M2073; L9999 L2391; L9999 L2073; L9999 L2506-R; H0000; S9999  
S1285-R; S9999 S1070-R; S9999 S1581; S9999 S1661; S9999 S1401-R;  
S9999 S1514 S1456; S9999 S1207 S1070
- \*005\* 018; ND01; K9494 K9483; K9529 K9483; K9552 K9483; K9574 K9483;  
K9610 K9483; K9712 K9676; N9999 N7090 N7034 N7023; N9999 N7158  
N7034 N7023; B9999 B5447 B5414 B5403 B5276; B9999 B5232 B4740;  
B9999 B5301 B5298 B5276; B9999 B5367 B5276; B9999 B4488 B4466;  
B9999 B4875 B4853 B4740; B9999 B4886 B4853 B4740; B9999 B5390 B5276  
; B9999 B4637 B4568; B9999 B4682 B4568; B9999 B4706-R B4568; B9999  
B3758-R B3747; B9999 B4160 B4091 B3838 B3747; B9999 B5389 B5276;  
B9999 B5243-R B4740; B9999 B4579 B4568; Q9999 Q7114-R; Q9999 Q8048  
Q7987; Q9999 Q8297 Q8286 Q8264; Q9999 Q8026 Q7987; Q9999 Q7523;  
Q9999 Q8015 Q7987; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q8060; Q9999 Q7261
- \*006\* 018; A999 A157-R

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2004 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2004 Dialog, a Thomson business

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 20 253 T2** 2004.01.29

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 946 220 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 20 253.4

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP97/07201

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 954 745.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/028026

(86) PCT-Anmeldetag: 19.12.1997

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: 02.07.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 06.10.1999

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 26.03.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.01.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61L 27/00**

A61L 29/00, G02B 1/04, C08J 7/12

(30) Unionspriorität:

96810890 23.12.1996 EP

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH; Novartis Pharma GmbH,  
Wien, AT

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

CHABRECEK, Peter, 4125 Riehen, CH; LOHMANN,  
Dieter, CH-4142 Münchenstein, CH

(54) Bezeichnung: **REAKTIVE BESCHICHTUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende, Erfindung betrifft beschichtete Gegenstände, worin die Primärbeschichtung ein reaktive Gruppen tragendes Polymer umfasst. Die Beschichtung ist kovalent an die Oberfläche des Gegenstands gebunden und zeigt einen gesteuerten Vernetzungsgrad. Die Erfindung betrifft weiterhin die Reaktion der reaktiven Gruppen tragenden Primärbeschichtungen mit monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindungen von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung, um beschichtete Gegenstände vom Hybridtyp bereitzustellen und solche Gegenstände, die erwünschte Eigenschaften bezüglich der Anhaftung an das Substrat, Reaktivität, Gleitfähigkeit, Dauerhaftigkeit, Bioverträglichkeit, (Bio)affinität, (Bio)aktivität, Permeabilität, Permselectivität für Gase, Flüssigkeiten und Lösungen und Benetzbarkeit durch wässrige Lösungen, wie menschliche Körperflüssigkeiten, zeigen. Insbesondere betrifft die Erfindung einen Gegenstand, wie ein biomedizinisches Material oder einen biomedizinischen Gegenstand, insbesondere ophthalmische Vorrichtungen und Implantate, wie künstliche Cornea, Intraokularlinsen und Kontaktlinsen, einschließlich Kontaktlinsen zum längeren Tragen, welcher mindestens teilweise beschichtet ist. Die Gegenstände sind durch Nach-Glimmen-Plasma (after-glow)-induzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung mit reaktiven Gruppen, vorzugsweise polymerisierbaren Vinyl- oder Isopropenylverbindungen, die Isocyanat-, Isothiocyanat-, Glycidyl-, Anhydrid-, Azlacton- oder Lactongruppen tragen, unter speziellen Plasmabedingungen erhältlich. Die Erfindung betrifft weiterhin solche Gegenstände, die eine Laminatbeschichtung tragen, welche durch Umsetzen der reaktiven Gruppen mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung erhältlich ist.

[0002] Die Bereitstellung einer Beschichtung auf einem Substrat kann im Allgemeinen aus einer Vielzahl von Gründen erwünscht sein, einschließlich Schutz des Substrats und Bereitstellung von erwünschten Oberflächeneigenschaften, die das Substratmaterial nicht in geforderten Ausmaß zeigt. Im Fall von biomedizinischen Vorrichtungen, wie ophthalmischen Vorrichtungen, beispielsweise Kontaktlinsen, sind Oberflächen erwünscht, die leicht durch eine wässrige Flüssigkeit, wie Tränenflüssigkeit, benetzbar sind, und eine wässrige Flüssigkeitsschicht beibehalten können, welche Augenreizung verhindert und für die leichte Bewegung der Kontaktlinse auf dem Auge vorteilhaft ist, was wiederum für den Komfort des Trägers wichtig ist. Die Gleitbewegung der Kontaktlinse wird durch das Vorliegen einer kontinuierlichen Schicht von Tränenflüssigkeit, nämlich einer Schicht, die die Gewebe-/Linsengrenzfläche gleitend macht, auf der Kontaktlinse erleichtert. Zusätzlich sind die Anhaftung an Proteinen, Lipiden, Mineralien, Zelldebris und anderen verderbenden Stoffen oder Mikroorganismen und die Permeabilitäts- und Stabilitätseigenschaften der Oberfläche der Kontaktlinse mit einer Beschichtung darauf von großer Wichtigkeit. Die Permeabilität des Linsenmaterials für Gase, Wasser und Ionen, die insbesondere im Fall von Kontaktlinsen zum längeren Tragen erforderlich sind, darf durch die Beschichtung, welche bereitgestellt wird, um der Oberfläche Hydrophilizität zu verleihen, nicht beeinträchtigt werden. Die Beschichtung sollte thermische, oxidative und hydrolytische Stabilität sowie Beständigkeit gegen die Bildung von Ablagerungen aus Tränenkomponenten zeigen. Darüber hinaus sollte durch mechanische Belastung verursachte Delaminierung nicht stattfinden. Es ist von besonderem Vorteil, dass der beschichtete Gegenstand durch Autoklavenbehandlung ohne Beeinflussen der Gleichförmigkeit, der Dicke und der Eigenschaften der Beschichtung sterilisiert werden kann.

[0003] Materialien mit benetzbaren und bioverträglichen Oberflächen sind für viele Anwendungen sehr erwünscht. Die Benetzbarkeit von Materialien hängt stark von der Topographie, Morphologie und der chemischen Zusammensetzung der Materialoberfläche ab. Insbesondere wird die Fähigkeit der Oberfläche, eine kontinuierliche Schicht einer wässrigen Lösung, wie Tränenflüssigkeit, für einen längeren Zeitraum oder Zeit (> 10 Sekunden) zu halten, durch die Zusammensetzung der Materialoberfläche beeinflusst. Bekannte Versuche, das Benetzbarkeitsproblem auf dem ophthalmischen Gebiet zu lösen, schließen Verfahren zur Aktivierung einer Vorrichtungsoberfläche ein. Die Verfahren sind allgemein gültig, sodass die Oberfläche von beliebigem Material mit geeigneten Stoffeigenschaften umgewandelt werden kann, um für die kovalente Immobilisierung einer Beschichtung, welche für wässrige Schichten stark zurückhaltend ist, empfänglich zu sein.

[0004] Eine Vielzahl von Oberflächenbehandlungstechniken für Polymermaterialien ist auf dem Fachgebiet bekannt. Chemische Dampfabcheidung (CVD), Coronaentladung, Ozonbehandlung, Flammbehandlung, Säureätzen und eine Vielzahl anderer Verfahren, die zum Erreichen der chemischen Modifizierung der Oberfläche versehen sind. Unter den Nachteilen dieser Techniken sind die Verwendung von höheren Temperaturen oder die Verwendung von schädlichen Chemikalien, die häufig sehr tiefe Behandlung, Ungleichförmigkeit der Behandlung im mikroskopischen Maßstab und häufig starke Ätzung und Lochbildung, die zu Veränderungen der Oberflächentopographie führen. Die Tiefe der Behandlung ist wichtig, weil mit klaren Materialien wie jene, die für Linsen erforderlich sind, die optische Klarheit und Oberflächenglätte nach einer sehr scharfen Behandlung beeinflusst werden. Darüber hinaus enthalten so behandelte Oberflächen gewöhnlich komplexe Gemische von polaren Gruppen mit manchmal begrenzter Stabilität und sind häufig stark vernetzt, was die Gesamtpermeabilitätseigenschaften beträchtlich beeinflusst.

[0005] Die Behandlung von polymeren Oberflächen durch Gasplasma liefert die Vorteile von sehr niedriger

Behandlungstiefe und hoher Gleichförmigkeit im mikroskopischen Maßstab. Ein Gasplasma kann beispielsweise durch Glimmentladung einer Gasatmosphäre bei vermindertem Druck („Vakuum“) erzeugt werden. Es erzeugt ein stabiles teilweise ionisiertes Gas, das zum Bewirken von Reaktionen auf der Oberfläche des Substrats angewendet werden kann, weil die Gasplasmaumgebung auch chemische Verbindungen aktiviert, die unter Normalbedingungen nicht reaktiv sind. Die Behandlungsintensität auf der Oberfläche ist im Allgemeinen relativ hoch und dennoch ist die Eindringtiefe der Plasmabehandlung in der Größenordnung von 5 bis 50 nm sehr niedrig, bei einer Behandlungsintensität, die für verwendbare Oberflächenmodifizierung ausreichend ist. Oberflächentopographie und optische Klarheit bzw. Durchsichtigkeit verändern sich nicht, sofern nicht das Aussetzen dem Plasma bei hohen Energieniveaus und für Zeiträume, die den Zeitraum überschreiten, der zum Erreichen der gewünschten chemischen Modifizierung auf der Oberfläche erforderlich ist, ausgeführt wird. Glimmentladungsplasmaeaktionen ergeben deshalb eine wesentlich geringere Änderung der Eigenschaften des Grundmaterials, verglichen mit den alternativen vorstehend beschriebenen Behandlungstechnologien.

[0006] Gasplasmatechniken können zwei Arten von Vorteilen aufweisen. Bei der ersten, üblicherweise Plasmaoberflächenbehandlung genannt, wird die Oberfläche eines zu behandelnden Polymermaterials („das Substrat“) einem Plasma unterzogen, das in einem oder mehreren anorganischen Dämpfen oder einigen ausgewählten chemischen Dämpfen hergestellt wird, und die Plasmabehandlung verursacht den Austausch von einigen der ursprünglichen chemischen Gruppen an einer Polymeroberfläche durch andere neue Gruppen, die von dem Plasmagas beigesteuert werden. Beispielsweise führt die Plasmaoberflächenbehandlung von Polytetrafluorethylen in einem Ammoniakplasma zu dem Entzug von einigen der Oberflächenfluoratomgruppen durch C-F-Bindungsbruch und dem Einbau von Amingruppen durch C-N-Bindungsbildung in die modifizierte Oberflächenschicht. Die Plasmaoberflächenbehandlung in einem geeigneten Dampf, wie Ammoniak-, Sauerstoff-, Kohlenmonoxid- oder Wasserdampf, kann deshalb verwendet werden, um auf der Oberfläche von einem beliebigen polymeren Material reaktive chemische Gruppen, wie Amin, Carboxyl oder Hydroxyl, die für die anschließende kovalente Immobilisierung von verschiedenen Molekülen geeignet sind, zu ersetzen. Das Gesamtergebnis dieser Technik ist eine Oberflächenfunktionalisierung eines Substratmaterials.

[0007] Der zweite Typ von Plasmatechnik wird üblicherweise Plasmapolymerisation genannt und tritt auf, wenn eine Entladung in den meist organischen Dämpfen stattfindet. Im Gegensatz zu Plasmaoberflächenbehandlung, worin weniger als eine Monoschicht des neuen Materials zugesetzt wird, führt die Technik von Plasmapolymerisation zu der Bildung von Filmbeschichtungen, die bis zu einigen Mikrometern dick sein können und das Substrat vollständig maskieren können.

[0008] Plasmapolymere werden gewöhnlich kovalent an das darunterliegende Substrat gebunden. Die kovalente Bindung der Plasmabeschichtung an das Grundmaterial sichert, dass sich das Plasmapolymer nicht ablöst. Weiterhin sind übliche Plasmapolymere gewöhnlich stark vernetzt und enthalten keine auslaugbaren Fragmente mit niedrigem Molekulargewicht, die in das Körpergewebe oder Flüssigkeiten wandern könnten.

[0009] Durch geeignete Auswahl des Monomerdampfs und der Plasmabedingungen können Plasmapolymerbeschichtungen erzeugt werden, die spezielle chemisch reaktive Gruppen enthalten, die auch für die anschließende chemische Behandlung von Dampfmolekülen auf der Oberfläche geeignet sind. Somit offenbart WO 94/06485 die Aktivierung der Oberfläche eines polymeren Materials, welches nicht inhärent geeignete reaktive Gruppen trägt, durch Plasmaoberflächenbehandlung, Plasmapolymerisation oder Plasmapolymerisation, gefolgt von einer anschließenden Plasmaoberflächenbehandlung. Auf diese Weise kann ein Verbundmaterial, insbesondere eine biomedizinische Vorrichtung, beispielsweise eine ophthalmische Vorrichtung, wie eine Kontaktlinse, mit einer oder mehreren Benetzbarkeitseigenschaften bereitgestellt werden, welche eine kontinuierliche Schicht einer wässrigen Flüssigkeit bzw. eines wässrigen Fluids darauf halten kann, worin die Zusammensetzung ein Kohlenhydrat umfasst, das kovalent durch eine hydrolytisch stabile Bindung an die Plasmaoberfläche, welche auf dem Grundmaterial hergestellt wird, gebunden ist.

[0010] JP-A-62/032884 offenbart ein Verfahren zum Immobilisieren von physiologisch wirksamen Substanzen, das Anwenden eines Plasmas an die Innenwand eines Reagenzglases, gefüllt mit einer Monomergasatmosphäre einer Aldehydverbindung oder einer Diisocyanatverbindung, zur Bildung von Aldehydgruppen oder Isocyanatgruppen an der Innenwandfläche des Reagenzglases und Umsetzen von Aminogruppen einer physiologisch wirksamen Substanz (wie ein Enzym) mit diesen funktionellen Gruppen, um die wirksame Substanz an der Innenwandfläche zu immobilisieren, umfasst. Gemäß den allgemeinen Lehren in der Plasmachemie kann ein Diisocyanat unter Plasmabedingungen ein Polymer nur unter Fragmentierungs- und Rekombinationsvorgängen bilden. Deshalb wird nur ein niedriger Anteil von intakten OCN-Gruppen in der Offenbarung erwartet.

[0011] Plasmapolymerisation wird in dem vorstehend erwähnten Stand der Technik als ein Verfahren verwendet, wobei das Substrat in der Plasmazone (sozusagen „Im-Glimmen“) oder alternativ außerhalb (unter) der Plasmazone („Nach-Glimmen“, stromabwärts gelegenes oder entfernt gelegenes Plasma) angeordnet sein kann und das/die Monomer(e) sowie der Plasmagasstrom (beispielsweise H<sub>2</sub>, He, Ar) in die Plasmazone eingeführt werden.

[0012] Obwohl Polymerbeschichtungen, die durch diese sogenannte „Im-Glimmen“-Plasmapolymerisation

hergestellt werden, geeignete Oberflächeneigenschaften ausweisen können, bestehen sie nicht aus Ketten mit regelmäßigen wiederkehrenden Einheiten, sondern bilden in der Regel ein unregelmäßiges dreidimensionales Netzwerk; siehe A.P. Ameen et al., Polymer, Band 35 (1994), Seite 4382. Als Monomere verwendete organische Verbindungen werden gewöhnlich durch das Plasma stark fragmentiert und bilden ein komplexes Gemisch von verschiedenen Ionen, Atomen, Radikalen und anderen hochaktivierten Arten. Anfällige Gruppen, wie Isocyanat, Ester, Anhydride, Epoxide und dergleichen, werden stark zersetzt. Somit geben die auf dem Substrat abgeschiedenen Polymere einen Komplex anstatt undefinierte Strukturen, die sich durch eine Vielzahl von rekombinanten Vorgängen unter der Vielzahl von Fragmenten bilden, wieder. Im Ergebnis zeigen funktionelle Beschichtungen, hergestellt durch „Im-Glimmen“-Plasmapolymerisation, gewöhnlich eine größere Vielzahl von O und N enthaltenden reaktiven Gruppen. Darüber hinaus können Elektronen und Hochenergiephotonen, die von den vorstehenden Vorgängen stammen, die Struktur und die Zusammensetzung von diesen Beschichtungen weiter beeinflussen. Diese Beschichtungen besitzen keine sehr regelmäßige Anordnung von nicht veränderten Monomerresten, was im Hinblick auf die Permeabilitätseigenschaften, die im Fall von Beschichtungen für biomedizinische Vorrichtungen, wie Kontaktlinsen, erforderlich sind, erwünscht ist. Ein weiteres Problem, dem man bei dem Im-Glimmen-Plasmapolymerisationsverfahren begegnet, besteht darin, dass die Abscheidung der Beschichtung gewöhnlich von einem gleichzeitig konkurrierenden Oberflächenerosionsvorgang, verursacht durch das Bombardement mit den stark aktivierten Molekülfragmenten, begleitet ist. Im Ergebnis der primären und sekundären Reaktionen sind solche Plasmabeschichtungen gewöhnlich in ihrem Permeabilitätsverhalten aufgrund des starken Vernetzens begrenzt.

[0013] Modifizierungen des in „Im-Glimmen“-Plasmapolymerisationsverfahrens sind „Nach-Plasma“-Polymerisation oder -beschichtung oder -abscheidung, die auch „Plasma-induzierte“ Polymerisation oder -beschichtung oder -abscheidung genannt werden, und „Nach-Glimmen“-Plasma-induzierte Polymerisation oder -beschichtung oder -abscheidung, die auch „Stromabwärts“-Plasma-induzierte Polymerisation oder -beschichtung oder -abscheidung oder „entfernt stattfindende“ Plasma-induzierte Polymerisation oder -beschichtung oder -abscheidung genannt werden.

[0014] Zur „Nach-Plasma“-Polymerisation wird die Oberfläche eines Substrats zuerst mit einem nicht-polymerisierbaren Plasmagas (beispielsweise  $H_2$ , He oder Ar) behandelt und dann in einem anschließenden Schritt die so aktivierte Oberfläche einem Monomer ausgesetzt, wobei die Plasmaenergie abgeschaltet wurde. Die Aktivierung führt zu der Plasma-induzierten Bildung von Radikalen auf der Oberfläche, welche im anschließenden Schritt die Polymerisation des Monomers darauf startet.

[0015] Obwohl Nach-Plasma-Polymerisation ein Verfahren ist, bei dem das zu polymerisierende Monomer keinem Hochenergieplasma ausgesetzt ist und somit nicht unter der Aktivierung und/oder Fragmentierung leidet, ist das Verfahren aufgrund der niedrigen Abscheidungsgeschwindigkeiten von begrenzter Verwendung.

[0016] Im Gegensatz zu dem Nach-Plasma-Polymerisationsverfahren, bei dem Polymerisation auf dem aktivierten Substrat ausgeführt wird, nachdem die Plasmaenergie abgeschaltet wurde, ist eine „Nach-Glimmen“-Plasma-induzierte Polymerisation ein Vorgang, bei dem Polymerisation in Gegenwart des Plasmas bewirkt wird, wobei jedoch das Substrat sowie der Einlass für die Monomerbeschickung außerhalb (unterhalb) der Plasmazone angeordnet sind. Fragmentierung der Monomermoleküle kann auf diese Weise stark vermieden werden, da das Monomer nicht die Zone von stark reaktiven Plasmagasen passiert. Bei diesem Verfahren kann die Struktur der Polymerabscheidung in bestimmten Grenzen gesteuert werden, wobei unerwünschte Oberflächenerosion von anfälligen Substraten vermieden werden kann und die Bildung der Polymerabscheidung vorwiegend auf Radikalreaktionen basiert.

[0017] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen Gegenstand bereitzustellen, umfassend ein Substrat mit einer primären polymeren Beschichtung, die vorwiegend auf ihrer Oberfläche reaktive Gruppen trägt, wobei die polymere Be-Schichtung wiederkehrende Einheiten, abgeleitet von einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester, Methacrylsäureglycidylester, (Meth)acrylsäureanhydrid und 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton, umfasst, wobei in der Beschichtung die Konzentration an reaktiven Gruppen, bezogen auf eine Spin-Label-Bestimmung durch ESR-Spektroskopie, in einem Bereich von  $0,2$  bis  $20 \times 10^{-9}$  Mol Spin/cm<sup>2</sup> liegt.

[0018] Falls erwünscht, könnte die polymerisierbare ungesättigte Verbindung, die die reaktive Gruppe trägt, mit einer oder mehreren nicht reaktiven polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen oder mit ungesättigten Verbindungen, die einen anderen Typ von Funktionalität tragen, vermischt werden. Solche Gemische könnten typischerweise bis zu 60 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 20 Gew.-% und bevorzugter bis zu 10 Gew.-% der nicht reaktiven polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen enthalten, jedoch sind ungemischte besonders bevorzugt. Die Polymerketten der Beschichtung sind, obwohl sie gesteuertes Vernetzen zeigen, in einem großen Ausmaß aus wiederkehrenden Einheiten zusammengesetzt, die mit der Struktur jener wiederkehrenden Einheiten identisch sind, die durch Nichtplasmaradikalpolymerisation der polymerisierbaren ungesättigten Verbindung erhalten werden.

[0019] Der Begriff „reaktive Gruppen“ bedeutet innerhalb der vorliegenden Erfindung eine Isocyanat-, Isothiocyanat-, Epoxy-, Aashydrid-, Azlacton- oder Lactongruppe, die in der Lage ist, typischerweise eine Additions-

reaktion mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung einzugehen, unter Bildung der Endbeschichtung. Eine stark bevorzugte reaktive Gruppe ist die Isocyanatgruppe.

[0020] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, primäre Beschichtungen des vorstehend erwähnten Typs bereitzustellen, die auf eine breite Vielzahl von Substanzen, einschließlich organischer Polymere und anorganische Materialien, wie Metalle, Metalloxide, keramische Materialien, Glasmineralien und Kohlenstoff, einschließlich Graphit, und Verbundwerkstoffe von diesen Materialien aufgetragen werden können. Vor der Beschichtung könnten die Materialien auf verschiedenen Wegen, beispielsweise als Nano- oder Mikropartikel, Fasern, Filme, Membranen, (Mikro)kapseln, Granulate, (Mikro)kugeln, Stäbchen, Folien, Hohlfasern, Röhren, Rohre, Elektroden, (Mikro)chips, optische Fasern, Wellenleiter, Ventile und dergleichen geformt oder gestaltet werden.

[0021] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, primäre und sekundäre Beschichtungen auf porösen Substraten ohne Zerstören von ihrer Permeationseigenschaften bereitzustellen.

[0022] Es ist eine speziellere Aufgabe der Erfindung, primäre und sekundäre Beschichtungen des vorstehend erwähnten Typs auf einem biomedizinischen Material oder Gegenstand, insbesondere einem ophthalmischen Implantat oder einer Kontaktlinse, vor allem einer künstlichen Cornea, einer Intraokularlinse oder einer Kontaktlinse zum längeren Tragen bereitzustellen, wobei sich die Beschichtung durch gute Anhaftung an dem Substrat und überlegene Bioverträglichkeit auszeichnet, gute Permeabilität für Sauerstoff, Kohlendioxid, Protein, Lipide, Wasser und Ionen, hohe Benetzbarkeit, Verschleißfestigkeit, Stabilität gegen Tränenflüssigkeit und Abscheidung von Proteinen, Lipiden, Mucinen und Salzen aufweist und ausgezeichneten Komfort für den Träger bei längerem Tragen, vorzugsweise für mehr als sechs Tage und sechs Nächte, zeigt.

[0023] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zum Herstellen von Gegenständen mit einer primären polymeren Beschichtung, welche ausgezeichnete Anhaftung an das Substrat zeigt, eine Struktur von wiederkehrenden Einheiten, wie vorstehend erwähnt, aufweist und reaktive Gruppen an der Oberfläche trägt, in einem einfachen und verlässlichen Ein-Schritt-Verfahren bereitzustellen.

[0024] Es ist eine weitere Aufgabe, Gegenstände mit einer Beschichtung vom Hybridtyp bereitzustellen, die durch Umsetzen der reaktiven Gruppen, umfasst in der primären Beschichtung mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung, erhältlich sind. Die Beschichtungen vom Hybridtyp zeigen außergewöhnliche thermische, oxidative und hydrolytische Stabilität und Beständigkeit gegen Delaminierung von dem Substrat, die durch mechanische Belastung verursacht wird, gewünschte Permeationseigenschaften für Flüssigkeiten, Gase, Ionen, Nährstoffe und Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht bei gesteuerter Permeabilität für Biokomponenten mit hohem Molekulargewicht, wie Proteine, Glucoproteine und Lipide.

[0025] Der Begriff „Beschichtung vom Hybridtyp“ betrifft innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eine primäre Beschichtung mit der Maßgabe, dass die reaktiven Gruppen zu einer unreaktiven Einheit modifiziert wurden. Im Einzelnen könnte die Beschichtung vom Hybridtyp entweder eine reale Schicht-für-Schicht-Beschichtung wiedergeben oder sie könnte eine primäre Beschichtung mit einer zusätzlichen nur monomolekularen Schicht wiedergeben. Folglich könnte diese Modifizierung entweder mit der vorstehend erwähnten monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung bewirkt werden, oder sie könnte durch beliebige Additionsreaktion von im Wesentlichen jedem geeigneten Molekül, wie Addition von Wasser, Ammoniak, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanol, beispielsweise Methanol, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Aminoalkan, beispielsweise Methylamin, Propylenglycol, Glycerin, Aminosäure, Kohlenhydrat oder dergleichen, bewirkt werden.

[0026] Eine weitere spezielle Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines wie vorstehend erwähnten biomedizinischen Materials oder Gegenstands mit einer Beschichtung vom Hybridtyp, wie in dem vorangehenden Absatz erwähnt, die ausgezeichnete Benetzbarkeit durch wässrige Lösungen, wie Tränenflüssigkeit, aufweist und beispielsweise auf einer Kontaktlinse eine Tränenfilmzerfallszeit > 10 Sekunden liefert.

[0027] Eine weitere Aufgabe ist ein Gegenstand, insbesondere eine biomedizinische oder bioanalytische Vorrichtung mit einer wie vorstehend erwähnten Beschichtung vom Hybridtyp, die der Vorrichtung spezielle (Bio)affinitäts- oder (Bio)aktivitätseigenschaften verleiht. Beispiele für Biomaterialien, die die äußere Schicht der Beschichtung vom Hybridtyp bilden, erhalten durch Umsetzen mit der reaktiven primären Beschichtung, sind:

- Kohlenhydrate, Oligosaccharide, Polysaccharide, Zucker, Cyclodextrine, Heparin, Dextrane und Glycosaminoglycane;
- Peptide oder Proteine, wie Zellanhaftungs- und Antianhaftungsfaktoren, Zellwachstumsfaktoren, Enzyme, Coenzyme, Rezeptorproteine, Lectine, Antikörper, Antigene;
- Glycopeptide, Glycoproteine und Lipoproteine, wie Mucine und Immunoglobuline;
- Phospholipide, Glycolipide und Lipoproteine, wie Sphingolipide; - Nucleotide, wie DNA- oder RNA-Oligonucleotide;
- Affinitätsspezies, die spezielle Molekülspezies, beispielsweise durch eine Loch-/Schlüssel-, Wirts-/Gast- und

andere komplementäre Wechselwirkung oder Komplexbildung anziehen, zusammenbauen und/oder zeitweise binden können; und

– beliebige der vorstehend erwähnten Biomaterialien, die eine spezielle Markierung, wie einen Fluoreszenzfarbstoff (FITC), kolloidales Gold, Radiomarkierungen, Peroxidase und dergleichen tragen, wodurch die beschichtete Oberfläche für analytische und diagnostische Techniken geeignet gemacht wird.

[0028] Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung, die einen gemäß der vorstehend beschriebenen Technologie beschichteten Gegenstand enthält. Beispiele für eine solche Vorrichtung sind eine ophthalmische Linse, wie eine Kontaktlinse, eine Intraokularlinse oder ein linsenförmiges Comealimplantat (künstliche Cornea), ein künstliches Organ, wie Leber, Bauchspeicheldrüse, Niere oder Herz; ein Arzneimittel freisetzendes System, wie (Mikro)kapseln, (Mikro)kugeln und transdermale Membranen oder ein gerichtetes Arzneimittel-System, wie ein auf Tumoren gerichtetes oder das Gehirn gerichtetes System; ein bioanalytisches System; ein Affinitäts-träger oder eine permselektive Membran; eine Prothese; ein chirurgisches Ausbesserungs- oder ein Implantatmaterial; oder andere biomedizinische Vorrichtungen, wie vaskuläre Implantate, Knochenausbesserungen, Nervenausbesserungen, Dentalausesserungen oder Katheter.

[0029] Diese Aufgaben konnten auf der Grundlage des Auffindens gelöst werden, dass primäre Beschichtungen mit einer Vielzahl von erwünschten Eigenschaften, wie vorstehend erwähnt, durch Plasma-induzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung, die reaktive Gruppen trägt, auf einem Substrat in einer Nach-Glimmzone einer Plasmaapparatur unter speziellen gesteuerten Bedingungen, einschließlich des Abstands des Substrats und Monomereinlasses zu der Plasmazone, hergestellt werden können.

[0030] Innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung ist eine polymerisierbare ungesättigte Verbindung, die reaktive Gruppen trägt, als ein Monomer, ein Comonomer, ein Polymer oder ein Copolymer zu verstehen, welches eine ungesättigte Einheit, wie Vinyl oder Isopropenyl, sowie eine reaktive Gruppe trägt.

[0031] Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Gegenstand, umfassend ein Substrat mit einer primären polymeren Beschichtung, die vorwiegend auf ihrer Oberfläche reaktive Gruppen trägt, wobei die polymere Beschichtung wiederkehrende Einheiten umfasst, abgeleitet von einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung, die reaktive Gruppen enthält, wobei in der Beschichtung die Konzentration an reaktiven Gruppen, bezogen auf eine Spin-Label-Bestimmung durch ESR-Spektroskopie, in einem Bereich von  $0,2$  bis  $20 \times 10^{-9}$  Mol Spin/cm<sup>2</sup>, vorzugsweise  $0,5$  bis  $15 \times 10^{-9}$  Mol Spin/cm<sup>2</sup> und besonders bevorzugt  $2$  bis  $12 \times 10^{-9}$  Mol Spin/cm<sup>2</sup>, liegt.

[0032] Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Gegenstände, worin die primäre polymere Beschichtung zusätzlich wiederkehrende Einheiten umfassen könnte, die von einer oder mehreren polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die keine reaktiven Gruppen tragen, abgeleitet sind.

[0033] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Gegenstände, worin die primäre Polymerbeschichtung wiederkehrende Einheiten umfasst, die von einer oder mehreren polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen abgeleitet sind, welche reaktive Gruppen tragen.

[0034] In einem weiteren bevorzugten Aspekt betrifft die Erfindung Gegenstände, worin 30% bis 98%, vorzugsweise 50 bis 90% und bevorzugter 60% bis 80% der wiederkehrenden Einheiten in der Struktur mit jenen wiederkehrenden Einheiten identisch sind, die durch Nichtplasmaradikalpolymerisation der ungesättigten Verbindungen erhalten werden, und worin 2 bis 70%, vorzugsweise 10% bis 50% und bevorzugter 20% bis 40% der wiederkehrenden Einheiten Stellen der Vernetzung und/oder kovalenten Bindung an das Substrat wiedergeben.

[0035] Typischerweise zeigt eine primäre erfindungsgemäße Beschichtung eine Dicke von etwa  $0,001$  bis  $10 \mu\text{m}$ . Ein Spin-Label-Bestimmungsversuch durch ESR betrifft typischerweise die dreidimensionale Konzentration der reaktiven Gruppen, beispielsweise reaktive Gruppen pro Kubikzentimeter (cm<sup>3</sup>). Folglich reflektiert die Konzentration der reaktiven Gruppen, wie durch ESR bestimmt, die Gesamtmenge solcher Gruppen für ein Volumen einer darunterliegenden Fläche von beispielsweise einem Quadratzentimeter (1 cm<sup>2</sup>). Für sehr dünne Beschichtungen entspricht dieses Volumen fast der zweidimensionalen Fläche. Folglich reflektieren sehr dünne primäre Beschichtungen die Konzentration von reaktiven Gruppen ungefähr die Konzentration von reaktiven Gruppen auf der Oberfläche. Beispielsweise ist bei Primärbeschichtungen mit einer Dicke von  $1$ – $10$  nm die Anzahl von reaktiven Gruppen typischerweise in der Größenordnung von  $0,01$  bis  $5$  reaktive Gruppen pro Quadratnanometer und hängt typischerweise von der Natur der verwendeten Monomere ab.

[0036] Der Begriff primäre Beschichtung bezieht sich auf eine Polymerbeschichtung, die reaktive Gruppen umfasst.

[0037] Die Dicke einer solchen primären Beschichtung liegt typischerweise im Bereich von  $0,001$ – $10 \mu\text{m}$ , vorzugsweise im Bereich von  $0,01$ – $1 \mu\text{m}$  und bevorzugter im Bereich von  $0,03$ – $0,02 \mu\text{m}$ .

[0038] Gemäß der Erfindung sind die Anhaftung der Beschichtung an das Substrat und der Vernetzungsgrad der polymeren Beschichtung derart, dass die Beschichtung vom Hybridtyp, erhalten nach Reaktion der reaktiven Gruppen mit einer geeigneten monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung, von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung, thermische, oxidative und hydrolytische Stabilität

und Beständigkeit gegen Delaminierung, verursacht durch mechanische Belastung, zeigt und dass die Beschichtung für Gase, Wasser, Nährstoffe und Ionen mit einem Molekulargewicht unter 500 durchlässig ist und eine gesteuerte Permeabilität für Biokomponenten, wie Proteine, Glycoproteine und Lipide, aufweist.

[0039] In einem speziell bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Substrat, welches mindestens teilweise mit einem Polymer wie vorstehend ausgewiesen beschichtet ist (sekundäre Beschichtung), ein biomedizinisches Material, Gegenstand oder Vorrichtung, einschließlich Katheter und vaskulärer Transplantate, insbesondere eine ophthalmische Vorrichtung zur Sichtkorrektur, wie eine Kontaktlinse, eine intraokuläre Linse oder eine Kontaktlinse zum längeren Tragen und vor allem speziell ein linsenförmiges corneales Onlay oder Implantat.

[0040] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann der Vernetzungsgrad der reaktive Gruppen tragenden primären Polymerbeschichtung durch Zugabe von mindestens einem Vernetzungsmittel zu der Monomierzuführung, die Nach-Glimmen-Plasma-induzierter Polymerisation unterzogen ist, gesteuert werden.

[0041] Gemäß einer speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann eine Mehrschichtprimärbeschichtung mit „zugeschnittener“ Permeabilitätsleistung sowie definierter Struktur und Morphologie durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, wenn zuerst eine oder mehrere polymerisierbare ungesättigte Verbindungen ohne reaktive Gruppen und dann eine polymerisierbare ungesättigte Verbindung, die reaktive Gruppen trägt, wobei jede davon gegebenenfalls zusammen mit Vernetzungsmitteln und/oder polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen ohne reaktive Gruppen, nacheinander Polymerisation unterzogen werden, vorzugsweise ohne Unterbrechung der Glimmentladung, hergestellt werden.

[0042] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein wie vorstehend ausgewiesenes Verfahren zum Herstellen eines Gegenstands, das Ausführen von Nach-Glimmen-Plasma-induzierter Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten, reaktive Gruppen tragenden Verbindungen auf einem Substrat umfasst, wobei das Substrat in einem Abstand von 4 bis 40 cm und der Monomereinlass in einem Abstand von 3 bis 35 cm stromabwärts außerhalb der Plasmazone angeordnet sind.

[0043] Innerhalb der Definitionen der vorliegenden Erfindung kann die Plasmaerzeugung durch eine beliebige Maßnahme, wie RF- (Hochfrequenz bzw. Radiofrequenz), MW- (Mikrowellen) oder DC (Gleichstrom)technik erzeugt werden. Die Proben temperatur im Plasmareaktor liegt typischerweise in einem Bereich von 0 bis 100°C, vorzugsweise in einem Bereich von 80 bis 10°C, bevorzugter in einem Bereich von 80 bis 50°C und besonders bevorzugt in einem Bereich von 40 bis 20°C.

[0044] Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung, die reaktive Gruppen gemäß der Erfindung trägt, wird typischerweise unter den nachstehenden Plasmabedingungen ausgeführt:

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Elektrische Leistung         | 40-300 Watt, oberer Bereich bis zu 600 Watt, zugeführte Leistung ist abhängig von der reaktiven Gruppe (siehe Beispiele) |
| Elektrische Spannung         | $8 \times 10^{-4}$ bis $10$ Volt   |
| Plasmagasstrom               | 1-100 (Standardkubikzentimeter) sccm   |
| Monomerstrom                 | 1-50 mg/min  |
| Zugeführter Gasstrom         | 1-100 (sccm)   |
| Temperatur der Monomerquelle | -80°C bis +80°C  |
| Frequenz                     | 1 kHz-27,12 MHz, besonders bevorzugt 13,56 oder 27,12 MHz  |
| Plasmagase                   | Ar, He, N <sub>2</sub>   |
| Druck                        | $1 \times 10^{-4}$ bis 5 mbar  |

[0045] Innerhalb der gesamten Erfindung wird der Begriff Monomer oder Comonomer äquivalent dem Ausdruck polymerisierbare ungesättigte Verbindung verwendet.

[0046] Der Substratabstand stromabwärts von der Plasmazone ist vorzugsweise 8-30 cm, besonders bevorzugt 10-25 cm. Der Monomereinlassabstand stromabwärts von der Plasmazone ist vorzugsweise 6-25 cm, besonders bevorzugt 8-20 cm. Vorzugsweise wird ein induktiv gekoppeltes, gepulstes Hochfrequenzglimmentladungsplasma verwendet.

[0047] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Gegenstand mit einer Beschichtung vom Hybridtyp, erhältlich durch Reaktion des Gegenstands, der eine polymere Beschichtung aufweist, die reaktive Gruppen auf der Oberfläche trägt, mit einer geeigneten monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung.

[0048] Die polymeren Beschichtungen der vorliegenden Erfindung, die reaktive Gruppen tragen, die durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung auf ei-

nem Substrat unter den genannten Bedingungen bezüglich des Abstands zwischen dem Substrat und der Plasmazone sowie des Monomereinlasses und der Plasmazone erhältlich sind, zeichnen sich im Gegensatz zu Beschichtungen, die durch Im-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation oder Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation ohne Beobachten dieser Bedingungen erhalten werden, durch die Tatsache aus, dass die wiederkehrenden Einheiten der Polymerketten zu einem großen Ausmaß in der Struktur identisch mit jenen der wiederkehrenden Einheiten sind, welche durch eine Nichtplasma-radikalpolymerisation der entsprechenden ungesättigten Verbindung erhalten werden.

[0049] Die gleichförmige Struktur und der steuerbare relativ niedrige Vernetzungsgrad der Beschichtungen, die überraschenderweise in der Nach-Glimmen- oder Stromabwärts-Ausführungsform der Plasma-induzierten Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung unter den relativ milden Plasmabedingungen und den speziellen Bedingungen der Position von Substrat- und Monomereinlass erreicht werden, bilden ein charakteristisches Merkmal der Beschichtungen, was für eine breite Vielzahl von vorteilhaften Eigenschaften, die diese Beschichtungen aufweisen, verantwortlich ist, insbesondere im Hinblick auf deren Verwendung in biologischen Systemen, einschließlich biomedizinischen Anwendungen, Gegenständen oder Vorrichtungen.

[0050] Ein besonderer Vorteil der Beschichtungen ist ihre starke Anhaftung an der Oberfläche des beschichteten Substrats, die zu einem großen Ausmaß unabhängig von der Natur des Substrats erhalten wird, ob es ein polymeres organisches Material oder ein anorganisches Material, wie Metall, Metalloxid, keramisches Material, Glas oder ein Mineral oder Kohlenstoff, insbesondere Graphit oder Glaskohlenstoff ist. Auch Verbundwerkstoffe, einschließlich zwei oder mehrere der vorstehend erwähnten Substratmaterialien, können mit einer primären und/oder sekundären Beschichtung der Erfindung beschichtet sein.

[0051] Ein weiterer besonderer Vorteil der primären polymeren Beschichtungen ist die Tatsache, dass sie eine hohe Dichte von reaktiven Gruppen auf ihrer Oberfläche aufweisen, unter Bereitstellung einer Vielzahl von Bindungsstellen für die sekundäre Beschichtungsreaktion mit einer geeigneten monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung. Das Endprodukt, das sich daraus ergibt, hat eine Vielzahl von technischen und biologisch vorteilhaften Eigenschaften einschließlich hoher Benetzbarkeit und Bioverträglichkeit. Dieser Vorteil ergibt sich aus dem unerwarteten Auffinden, dass die reaktiven Gruppen des polymerisierbaren ungesättigten Monomers zu einem großen Ausmaß während der Nach-Glimmen-Plasma-induzierten Polymerisation unverändert verbleiben, während sie fast vollständig bei Im-Glimmen-Plasma-induzierter Polymerisation und anderen Plasmabedingungen, die vorstehend beschrieben wurden, zersetzt wurden, sodass nur sehr geringe Oberflächenfunktionalität erreicht werden kann.

[0052] Der hohe Grad an struktureller Gleichförmigkeit der Polymerketten, der niedrige Vernetzungsgrad und die vorwiegende bürstenartige Struktur der erfindungsgemäßen Beschichtungen, die reaktive Gruppen auf der Oberfläche für das Substrat tragen, versehen den Gegenstand mit der Endbeschichtung (primäre Beschichtung umgesetzt mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Beschichtung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung) der Erfindung mit überlegenen Eigenschaften (gemäß der Natur der Endbeschichtung) für eine breite Vielzahl von Anwendungen, einschließlich:

- ausgezeichnete Anhaftung an dem Substrat und Verschleißfestigkeit;
- ausgezeichnete thermische oxidative und hydrolytische Stabilität und Beständigkeit gegen Delaminierung verursacht durch mechanische Belastung;
- gute Permeationseigenschaften für Flüssigkeiten, Gase, Ionen, Nährmittel und Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht;
- gesteuerte Permeabilität für Biokomponenten, wie Proteine, Glycoproteine und Lipide;
- hohe Beständigkeit gegen Temperaturänderungen, Autoklavenbehandlung, Bioerosion, Quellen und Scherkräfte;
- glatte Oberfläche hinab bis zur Sub-Mikrometerfläche, gleichförmige Schichtdicke und ausgezeichnete Gleiteigenschaften;
- hohe Beständigkeit und Dauerhaftigkeit in biologischen Umgebungen, gute Beständigkeit gegen die Bildung von irreversiblen Abscheidungen von Komponenten aus biologischen Systemen, wie Proteine, Lipide, Glycoproteine, Salze und Metaboliten und Zelldebris;
- geringe Tendenz zur Absorption von Substanzen aus der Umgebung, wie Kosmetika, Lösungsmitteldämpfe und Stäube;
- keine Tendenz zum Anhaften von Mikroorganismen.

[0053] Die außergewöhnlichen Merkmale der primären sowie der Endbeschichtung vom Hybridtyp bezüglich Bioverträglichkeit, Bioaffinität, Bioaktivität und allgemeiner Beständigkeit gegen die Bildung von irreversiblen Abscheidungen sowie Permeabilität sind auf die Tatsache zurückzuführen, dass Polymerketten innerhalb der Beschichtung noch ausgesprochene Dynamik und Mobilität besitzen. In biologischen Umgebungen zeigen sekundäre (oder Hybridtyp-) Beschichtungen im Allgemeinen eine im Wesentlichen verminderte Tendenz, Denaturierung von Biokomponenten zu verursachen. Darüber hinaus können durch geeignete Auswahl der Be-

standteile. der Endbeschichtung die Bioanhaftungseigenschaften einer biomechanischen Vorrichtung oder einer Membran innerhalb breiter Bereiche variiert werden. Die Beschichtungen können somit ein Substrat mit solchen unvereinbaren Wirkungen, wie verbesserte Zellhaftung und Gewebsintegration, für künstliche Organanwendungen und Biobelagverhinderung für Membransysteme bereitstellen.

[0054] Wie vorstehend erwähnt, gibt es im Wesentlichen keine Begrenzung bezüglich der Form des zu beschichtenden Substrats zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Gegenstands, solange er in die Nach-Glimmzone einer Plasmaerzeugungsvorrichtung gebracht und gehalten werden kann. Spezielle Beispiele von Formen von Substraten, die erfindungsgemäß beschichtet werden können, schließen Filme, Fasern, Membranen, Folien, Schläuche, Röhren, Hohlfasern, Kapseln, Kugeln und Granulate von verschiedener Größe, einschließlich Materialien vom Pulvertyp sowie Verbundwerkstoffe und Lamine, ein. Eine spezielle Gruppe von Substraten, die innerhalb dieser Erfindung denkbar ist, sind biomedizinische Materialien oder Gegenstände, insbesondere ophthalmische Vorrichtungen zur Sehkorrektur. Diese schließen linsenförmige Corneaimplantate (künstliche Cornea), Kontaktlinsen und Intraokularlinsen ein.

[0055] Das Substrat schließt beispielsweise ein beliebiges Material, das üblicherweise zur Herstellung von biomedizinischen Vorrichtungen geeignet ist, beispielsweise Kontaktlinsen, die nicht ausreichend hydrophil und/oder biokompatibel an sich sind, ein. Solche Materialien sind dem Fachmann bekannt und können beispielsweise Polysiloxane, (Meth)acrylate oder äquivalente fluorierte Monomere, abgeleitet beispielsweise von anderen polymerisierbaren Carbonsäuren, Alkyl(meth)acrylate oder äquivalente Alkylcomonomere, abgeleitet von anderen polymerisierbaren Carbonsäuren, oder fluorierte Polyolefine, wie fluorierte Ethylen- oder Propylenpolymere und -copolymere oder Tetrafluorethylen, vorzugsweise in Kombination mit speziellen Dioxolen, wie Perfluor-2,2,2-dimethyl-1,3-dioxol, umfassen.

[0056] Das Substrat schließt auch ein beliebiges Material ein, das herkömmlicherweise zur Herstellung von biomedizinischen Vorrichtungen verwendet wird, beispielsweise Kontaktlinsen, die an sich hydrophil sind, da funktionelle Gruppen, beispielsweise Amin- oder Hydroxygruppen, in dem Material inhärent und deshalb auch auf der Oberfläche einer biomedizinischen Vorrichtung, die daraus hergestellt wurde, vorliegen. In diesem Fall kann eine spezielle Zwischenphasenschicht zwischen dem Substrat und der primären Beschichtung durch Reaktion der funktionellen Gruppen des Substrats und der Beschichtung gebildet werden. Solche Materialien sind dem Fachmann bekannt. Typische Beispiele umfassen zum Beispiel Polymacon, Teficon, Methafilcon, Deltafilcon, Buofilcon, Phemfilcon, Ocufilecon, Focofilcon, Etafilecon, Hefilcon, Vifilcon, Tetrafilcon, Perfilcon, Droxifilcon, Dimefilcon, Isofilcon, Mafilcon oder Atafilcon. Die meisten von diesen Materialien basieren auf HEMA und/oder NVP, jedoch geeignete Materialien können auch auf anderen Monomeren oder Polymeren mit reaktiven Gruppen, beispielsweise Hydroxygruppen oder Aminogruppen, wie zum Beispiel Polyvinylalkohol, basieren.

[0057] Ein Polymersubstrat, insbesondere ein Polymer, das als eine künstliche Cornea geeignet ist, beispielsweise ein corneales Onlay, könnte vorzugsweise auf seiner äußeren (Vorder)oberfläche mit einer Beschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung vom Hybridtyp beschichtet sein. Eine solche Beschichtung vom Hybridtyp fördert typischerweise ein selektives Wachstum von Gewebe (beispielsweise corneale Epithelialzellen) auf der äußeren Oberfläche. Typische sekundäre Beschichtungsmaterialien von solchen Beschichtungen vom Hybridtyp sind Peptide, Proteine, Glycoproteine, Kohlenhydrate, Polysaccharide, wie Kollagen, Laminin, Albumin, extrazelluläre Matrixproteine, Zellanhaftungsproteine, Wachstumsfaktoren, Fibronectin, Vitronectin, Chondronectin, Fibrin, Globuline, Muskelfaserproteine, Vitrogen, generisch erzeugte Peptide und Proteine, Lectine, Heparin, Mucin, Chondroitinsulfat, Aminodextran, Hyaluronsäure, Sialsäure, L-Fructose, N-Acetylgalactosamin und/oder Derivate, aktive Fragmente und Gemische davon. Fibronectin, Kollagen, Epidermalwachstumsfaktoren und/oder Derivate, aktive Fragmente und Gemische davon sind besonders verwendbar. Eine Oberflächenbeschichtung dieses Typs kann typischerweise eine Vielzahl von vorteilhaften Eigenschaften, beispielsweise das Anhaften von Zellen mit guter Biostabilität und Beständigkeit gegen Abscheidungen, zeigen.

[0058] Die innere (Rück)oberfläche einer künstlichen Cornea, beispielsweise ein corneales Onlay-Lenticul, könnte mit einer weiteren Beschichtung (bezogen auf die Vorderoberfläche) beschichtet sein, beispielsweise wie nachstehend: (a) Entweder mit einer primären Beschichtung, die reaktive Gruppen gemäß der vorliegenden Erfindung trägt, wie OCN- oder Epoxygruppen, für das feste Binden des Onlays an das darunterliegende Material der cornealen Grundmembran oder Bowman-Membran durch chemische Reaktion oder (b) mit einer sekundären Beschichtung vom Hybridtyp gemäß der vorliegenden Erfindung, die die starke Affinität des Onlays an dem darunterliegenden Material der Grundmembran oder Bowman-Membran vermittelt und in einer speziellen Ausführungsform der Erfindung Anhaftung cornealer Epithelialzellen und Wachstum auf dieser Rückoberfläche verhindert.

[0059] Im Fall einer künstlichen Corneavorrichtung, aufgebaut zur Implantation in die corneale Stroma (corneales In-lay) können beide Oberflächen gemäß der Erfindung mit einer Beschichtung vom Hybridtyp beschichtet sein, welche dem Implantat gute Langzeitbioverträglichkeit und Gewebeintegration verleiht.

[0060] Das Polymersubstrat kann ein beliebiges, das Blut kontaktierendes Material, das üblicherweise für die

Herstellung von Nierendialysemembranen, Blutlagerungsbeuteln, Schrittmacheranschlüssen und vaskulären Transplantaten verwendet wird, sein. Beispielsweise kann das Substrat ein Polyurethan, Polydimethylsiloxan, Polytetrafluorethylen, Perfluoralkylpolyether, Polyvinylchlorid oder Dacron™ sein.

[0061] In einer speziell bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das zu beschichtende Substrat (mit einer sekundären Beschichtung) eine Kontaktlinse, die zum längeren Tragen geeignet ist, d. h. für fortgesetztes Tragen an mehr als 6 Tagen und 6 Nächten bis zu einer Zeit von etwa 30 Tagen. Dieser Typ von Weichkontaktlinsen schließt jene, umfassend Polysiloxan- und/oder Perfluoralkylpolyethergruppen, welche die gewünschte hohe Sauerstoff- sowie hohe Ionen- und Wasserpermeabilität zeigt, ein. Wenn dieser Typ Substrat gemäß der vorliegenden Erfindung mit einer hydrophilen Verbindung beschichtet wird, werden beschichtete Kontaktlinsen erhalten, die die nachstehenden gewünschten Eigenschaften, verglichen mit den herkömmlicherweise oberflächenbeschichteten Kontaktlinsen, zeigen:

- erhöhte Permeabilität für Sauerstoff, Kohlendioxid, Wasser und Ionen;
- ausgezeichnete Benetzbarkeit, Gleitfähigkeit und Stabilität in den okularen Flüssigkeitsumgebungen;
- verbesserten Komfort für den Träger sowie Beständigkeit gegen irreversible Abscheidung auf der Oberfläche der Linse von Substraten, die in den okularen Umgebungen vorkommen, einschließlich Proteine, Lipide, Mucine und Salze;
- verminderte Anhaftung für Mikroorganismen;
- verminderte Tendenz für Mikroangriffbildung innerhalb der Beschichtung während der Sterilisation in dem Autoklaven in phosphatgepufferter Salzlösung;
- überlegene Auf-dem-Auge-Leistung einschließlich sehr niedriges Comeaanschwellen, Augenreizung und sehr gute Linsenmobilität in dem Auge während kontinuierlichem Tragen der Linse über einen ausgedehnten Zeitraum von bis zu 30 Tagen.

[0062] Im Fall von Implantaten stellt eine erfindungsgemäße sekundäre Beschichtung, hergestellt aus einem geeigneten Biomaterial und einer hydrophilen synthetischen Verbindung, Gegenstände mit Oberflächen- und Permeabilitätseigenschaften, einschließlich einer offenen, nur leicht vernetzten Polymerstruktur bereit, die ausgezeichnete Bioverträglichkeit zeigt und zu fester Zellanhaftung und guter und dauerhafter Integration in das Zellgewebe führt.

[0063] Das Monomer, das zum Herstellen der primären Beschichtung, die reaktive Gruppen trägt, durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation verwendet werden kann, kann jede polymerisierbare ungesättigte Verbindung sein, die reaktive Gruppen trägt, und kann verdampft und in die Nach-Glimmzone der Plasmaerzeugungsapparatur zum Kontakt des darin bereitgestellten Substrats eingeführt werden.

[0064] Beispiele für hierin denkbare reaktive Gruppen schließen Isocyanat- (-NCO), Isothiocyanat- (-NCS), Epoxy-, Anhydrid-, Azlacton- und Lacton- (beispielsweise  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -Lacton) -gruppen ein.

[0065] Ein Azlacton ist besonders bevorzugt, da es eine höhere Selektivität zeigt, insbesondere wenn die primäre reaktive Plasmabeschichtung mit Aminogruppen enthaltenden Verbindungen, beispielsweise mit Proteinen in wässrigen Lösungen, umgesetzt wird. Die Stabilität in solchen wässrigen Lösungen bei Raumtemperatur ist auch höher.

[0066] Spezielle Beispiele für bevorzugte polymerisierbare ungesättigte Verbindungen, die reaktive Gruppen tragen, sind 2-Isocyanatoethylmethacrylat (IEM), Glycidylmethacrylat, (Meth)acrylsäureanhydrid und 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton.

[0067] Der Gegenstand mit einer primären polymeren Beschichtung, die reaktive Gruppen trägt, welche einen Gegenstand der Erfindung ausmacht, ist eine Art von Zwischenprodukt, das mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung, welche dem fertigen laminatbeschichteten Produkt erwünschte Oberflächeneigenschaften, einschließlich Benetzbarkeit, verleiht, umgesetzt wird. Spezielle Beispiele einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung, die als Deckbeschichtungen denkbar sind, welche zum Modifizieren der reaktiven Oberfläche angewendet werden können, sind Proteine, wie Albumin, Hirudin und Lectine; Glycoproteine, wie Mucin; Kohlenhydrate, wie Cyclodextrine oder 8-Aminooctylactobionamid; Polysaccharide, wie Chitosan; und aminofunktionalisierte Polymere und Telomere, wie Jeffamines und Polyvinylalkohol (PVA), Poly-N-vinylpyrrolidon (Poly-NVP), Polyethylenglycol (PEG) und Polyacrylamid.

[0068] Die primären polymeren Beschichtungen, die reaktive Gruppen tragen, werden an mindestens einem Teil der Oberfläche eines Substrats hergestellt, um einen beschichteten Gegenstand mit einer reaktiven Oberfläche durch Plasmainduzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung im Nach-Glimmen- oder Stromabwärtsbereich eines Plasmareaktors zu ergeben. Die Verfahrensparameter, einschließlich der physikalischen Plasmaparameter des Zersetzungsverfahrens, werden in einer solchen Weise gesteigert, dass die gewünschte Menge an wiederkehrenden Einheiten, die identisch in der Struktur mit jenen wiederkehrenden Einheiten sind, welche durch Nichtplasma radikalpolymerisation der polymerisierbaren ungesättigten Verbindung erhalten werden, der gewünschte Vernetzungsgrad und die gewünschte Morphologie und

Topographie auf dem ausgewiesenen Substrat erhalten werden. Diese Parameter und Eigenschaften sowie die Dicke der Beschichtung können innerhalb breiter Bereiche durch geeignetes Auswählen der Plasma- und Reaktionsparameter zugeschnitten werden. Verglichen mit anderen Beschichtungsverfahren eröffnet das Verfahren zum Herstellen polymerer Beschichtungen, die reaktive erfindungsgemäße Gruppen tragen, die nachstehenden Vorteile (beispielsweise für Kontaktlinsen):

- die beschichteten Substrate werden unter sterilen Bedingungen erhalten;
- sehr niedrige Oberflächenerosion und hohe Abscheidungsgeschwindigkeit;
- glatte, Pinhole-freie Beschichtungen werden erhalten;
- die Dicke der Beschichtung kann leicht bis zu relativ dicken Beschichtungen von mehr als 1 µm gesteuert werden;
- niedriger Gehalt an Radikalen, die in der Beschichtung verbleiben;
- keine ungesteuerten Sekundärreaktionen mit Luft zu Hydroperoxiden und anderen reaktiven Spezies;
- ausgezeichnete thermische und hydrolytische Stabilität der Beschichtungen, die keine auslaufbaren Teile enthalten;
- hohe UV- und Lichtstabilität der Beschichtungen;
- gleichförmige Schichtdicke auf unebenen Substraten einschließlich guter Kantenbeschichtung;
- homogene Oberflächengruppen;
- hoher Gehalt an Oberflächenstrukturen vom „Bürsten-Typ“ mit niedriger Tendenz zur Denaturierung von Biopolymeren oder anderen Biokomponenten und irreversibler Adsorption (Biobelagbildung);
- keine Fragmentierung von Monomeren, die angewendet werden, und kein Bombardement der Oberfläche des Substrats durch Atome, Ionen, angeregte Spezies oder Hochenergie-UV-Strahlung während des Beschichtungsverfahrens, was sonst zu unerwünschten Sekundärveränderungen der Beschichtung und/oder des Substrats und zu negativer Oberflächenerosion führt;
- keine Tendenz zur Delaminierung der Beschichtungen nach thermischer, hydrothermischer und mechanischer Belastung.

[0069] Die erfindungsgemäßen Gegenstände haben eine (sekundäre) Beschichtung vom Hybridtyp, erhältlich durch Reaktion der reaktiven Gruppen, die an der (primären) Beschichtung vorliegen, welche durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation mit einer geeigneten monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung erhalten werden, zeigen bioaktive, biokompatible und benetzbare Beschichtungen an einer breiten Vielzahl von Biomaterialien einschließlich künstlicher Cornea und Kontaktlinsen und verleihen einer solchen Vorrichtung spezifische (Bio)affinitäts- oder (Bio)aktivitätseigenschaften. Wie vorstehend erwähnt, können auch Katalysatoren, Enzyme, Antikörper und ähnliche Materialien durch Reaktion mit reaktiven Gruppen, welche auf der primären Polymerbeschichtung vorliegen, immobilisiert werden.

[0070] Wie vorstehend erwähnt, können die reaktiven Gruppen der primären Beschichtung mit im Wesentlichen jedem geeigneten Molekül oder Verbindung, das/die in der Lage ist, eine Additionsreaktion mit einer entsprechenden reaktiven Gruppe zu bilden, modifiziert werden. Beispiele für geeignete Moleküle oder Verbindungen liegen im Bereich von kleinen Molekülen, wie Ammoniak, Wasser, Alkohol, bis hochkomplexen Verbindungen, wie Enzyme, Glucoproteine oder Nucleotide. Weitere spezielle Beispiele sind vorstehend angeführt.

[0071] Die reaktiven Gruppen können durch diese Verbindungen in Lösung oder in reiner Form modifiziert werden. Falls rein und falls geeignet, können sie als ein Gas oder eine Flüssigkeit angewendet werden. Für Lösungen geeignete Lösungsmittel sollten für die reaktiven Gruppen im Wesentlichen inert sein oder sollten mindestens eine deutlich abgeschwächte Reaktivität im Vergleich mit der Reaktivität der zuzugebenden Verbindung aufweisen. Geeignete Beispiele dafür sind Ether, wie Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Diethylenglycoldimethylether oder Dioxan, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid, bipolare aprotische Lösungsmittel, wie Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO), Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Petroether, Toluol oder Xylol, und weiterhin Pyridin und N-Methylmorpholin.

[0072] Die in der vorstehenden sekundären Modifizierungsreaktion verwendeten Temperaturen liegen typischerweise im Bereich von -20°C bis 150°C, vorzugsweise 0 bis 100°C und insbesondere 20 bis 60°C. Die Reaktionszeiten sind typischerweise von einigen Sekunden bis zu einigen Tagen, vorzugsweise etwa 30 Sekunden bis 24 Stunden und bevorzugter eine Minute bis 12 Stunden.

[0073] Die Reaktion einer reaktiven Gruppe mit einem Molekül oder einer Verbindung kann mit verschiedenen analytischen Verfahren, wie Spektroskopie, verfolgt werden. Spezielle Verfahren dafür sind Fourier-Transformations-Infrarot-abgeschwächte Totalreflexionsspektroskopie (FTIR-ATR), ESCA, Elektronen-Spin-Resonanz (ESR) und TOF-SIMS.

[0074] Ein vorstehend genanntes Molekül oder eine Verbindung kann entweder getrennt oder in Gemischen verwendet werden. Es ist kein Erfordernis, dass in einem solchen Gemisch die vorliegenden Verbindungen oder Moleküle vergleichbare Reaktivitäten zeigen. Im Gegensatz dazu, könnten solche zum Begrenzen der

Menge bestimmter Arten auf einer Beschichtungsoberfläche verwendet werden. Falls geeignet, kann die Endbeschichtung nacheinander in verschiedenen Schritten ausgeführt werden. Ein weiteres Verfahren zum Begrenzen der Menge einer Art auf einer Endbeschichtung ist beispielsweise die Zugabe eines hochreaktiven Gases, das sofort die Additionsreaktion, falls erforderlich, stoppen würde.

[0075] Eine dritte Möglichkeit für gradierte Oberflächenbeschichtung liegt im Anwenden von Gemischen von polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die reaktive Gruppen tragen, und polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die keine reaktiven Gruppen tragen, für die primäre Plasmainduzierte Polymerisation unter somit Erzeugen von primären Oberflächen von gradierter Funktionalität. Typischerweise liegt die relative Menge an polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die reaktive Gruppen tragen, im Gewichtsprozent-Bereich von 100% bis 10%, vorzugsweise 80% bis 50 und bevorzugter 70% bis 40%, wobei der Rest auf 100 Gew.-% eine polymerisierbare ungesättigte Verbindung ist, die keine reaktive Gruppe trägt.

[0076] Die Dicke der Endpolymerbeschichtung vom Hybridtyp liegt typischerweise im Bereich von 1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 5 bis 1000 und insbesondere 10 bis 500 nm.

[0077] Wie bereits vorstehend erwähnt, bezieht sich in einem wichtigen Aspekt die vorliegende Erfindung auf Kontaktlinsen, die eine Endbeschichtung gemäß der Erfindung auf einem geeigneten Linsenkörper umfassen, welcher aufgrund der außergewöhnlichen Eigenschaften der Beschichtung, einschließlich hoher Sauerstoffdurchlässigkeit, hoher Permeabilität für Ionen und Wasser und guter Bewegung auf dem Auge, für längere Zeiträume des Tragens, beispielsweise bis zu 30 Tage, verwendet werden kann. Wichtige Eigenschaften für solche Kontaktlinsen und Verfahren für deren Bestimmung werden unten erläutert. Viele von diesen Aspekten sind für künstliche Cornea ebenfalls wichtig. Zusätzlich erfordern Anwendungen von künstlicher Cornea Proteinpermeabilität.

#### Sauerstoffdurchlässigkeit und -permeabilität

[0078] Die „Sauerstoffdurchlässigkeit“ einer Linse ist wie hierin verwendet die Geschwindigkeit, in der Sauerstoff durch die spezielle ophthalmische Linse gelangen wird. Die Sauerstoffdurchlässigkeit,  $D_k/t$ , wird üblicherweise in Einheiten von Barrers/mm ausgedrückt, wo  $t$  die mittlere Dicke des Materials [in Einheiten von mm] über die gemessene Fläche ist und „Barrer“ definiert ist als:

$$[(\text{cm}^3 \text{ Sauerstoff})(\text{mm})/(\text{cm}^2)(\text{s})(\text{mm Hg})] \times 10^{-9}$$

[0079] Die „Sauerstoffpermeabilität“,  $D_k$ , eines Linsenmaterials hängt nicht von der Linsendicke ab. Die Sauerstoffpermeabilität ist die Geschwindigkeit, mit der Sauerstoff durch ein Material gelangen wird. Sauerstoffpermeabilität wird üblicherweise in Einheiten von Barrers ausgedrückt, wobei „Barrer“ definiert ist als:

$$[(\text{cm}^3 \text{ Sauerstoff})(\text{mm})/(\text{cm}^2)(\text{s})(\text{mm Hg})] \times 10^{-10}$$

[0080] Dies sind die Einheiten, die üblicherweise auf dem Fachgebiet verwendet werden. Um somit mit der Verwendung auf dem Fachgebiet konsistent zu sein, wird die Einheit „Barrer“ die wie vorstehend definierten Bedeutungen aufweisen. Beispielsweise würde eine Linse mit einem  $D_k$  von 90 Barrers („Sauerstoffpermeabilitätsbarrer“) und einer Dicke von 90  $\mu\text{m}$  (0,090 mm) einen  $D_k/t$  von 100 Barrers/mm („Sauerstoffdurchlässigkeits-Barrers“/mm) aufweisen.

[0081] Die Sauerstoffdurchlässigkeit der Linsen zum längeren Tragen von der äußeren Oberfläche zu der inneren Oberfläche muss ausreichend sein, um jedes wesentliche corneale Quellen während des Zeitraums des längeren Tragens zu verhindern. Es ist bekannt, dass die Cornea während der Nachtzeiträume des Schlafens, wenn die Augenlider geschlossen sind, im Ergebnis von Sauerstoffentzug ungefähr 3% bis 4% quillt. Es ist auch bekannt, dass Tragen einer herkömmlichen Kontaktlinse für einen Zeitraum von etwa 8 Stunden (Über-Nacht-Tragen) corneales Quellen von etwa 11% verursacht. Eine annehmbare Kontaktlinse zum längeren Tragen wird nach Tragen von etwa 24 Stunden einschließlich normaler Schlafzeiträume jedoch corneales Quellen von weniger als etwa 8%, bevorzugter weniger als etwa 6% und besonders bevorzugt weniger als etwa 4% erzeugen. Eine bevorzugte Kontaktlinse zum längeren Tragen wird nach Tragen von etwa 7 Tagen einschließlich normaler Schlafzeiträume corneales Quellen von weniger als etwa 10%, bevorzugter weniger als etwa 7% und besonders bevorzugt weniger als etwa 5% erzeugen. Somit muss die Kontaktlinse zum längeren Tragen Oxypermpolymer in einer zum Erzeugen von Sauerstoffdiffusion ausreichenden Menge aufweisen, um die vorstehenden Eigenschaften, die corneales Quellen betreffen, zu ergeben. Vorzugsweise hat die Linse zum längeren Tragen eine kontinuierliche Phase von Oxypermpolymer, die sich von der äußeren Oberfläche zu der inneren Oberfläche der Linse erstreckt.

[0082] Die Sauerstoffpermeabilität einer Linse und Sauerstoffdurchlässigkeit eines Linsenmaterials kann

durch die nachstehende Technik bestimmt werden. Sauerstoffströme (-flux) (J) werden bei 34°C in einer feuchten Zelle (d. h., Gasströme werden bei etwa 10% relativer Feuchtigkeit gehalten) unter Verwendung eines Dk1000-Instruments (erhältlich von Applied Design and Development Co., Norcross, Georgia) oder ähnlichem analytischen Instrument gemessen. Ein Luftstrom mit einem bekannten Prozentsatz an Sauerstoff (beispielsweise 21%) wird über eine Seite der Linse mit einer Geschwindigkeit von etwa 10–20 cm<sup>3</sup>/min geleitet, während ein Stickstoffstrom an der entgegengesetzten Seite der Linse mit einer Geschwindigkeit von etwa 10–20 cm<sup>3</sup>/min durchgeleitet wird. Der barometrische Druck, der das System umgibt,  $P_{\text{gemessen}}$  wird gemessen. Die Dicke (t) der Linse in der Fläche, die zum Testen freiliegt, wird durch Messen an etwa 10 Orten mit einem Mitotoya-Mikrometer VL-50 oder ähnlichem Instrument und Mitteln der Messwerte bestimmt. Die Sauerstoffkonzentration in dem Stickstoffstrom (d. h. Sauerstoff, der durch die Linse diffundiert) wird unter Verwendung des Dk1000-Instruments gemessen. Die Sauerstoffpermeabilität des Linsenmaterials Dk wird aus der nachstehenden Formel bestimmt:

$$Dg = Jt (P_{\text{sauerstoff}})$$

worin

J

$P_{\text{sauerstoff}}$

$P_{\text{gemessen}}$

$P_{\text{wasserdampf}}$

$P_{\text{wasserdampf}}$

t

= Sauerstoffstrom [Mikroliter O<sub>2</sub>/cm<sup>2</sup>-Minute]  
 =  $P_{\text{gemessen}} - P_{\text{wasserdampf}} \times (\text{O}_2 \text{ in Luftstrom})$  [mm Hg]  
 = Partialdruck an Sauerstoff im Luftstrom  
 = barometrischer Druck [mm Hg]  
 = 0 mm Hg bei 34°C (in einer trockenen Zelle)  
 [mm Hg]  
 = 40 mm Hg bei 34°C (in einer feuchten Zelle)  
 [mm Hg]  
 = mittlere Dicke der Linse über die ausgesetzte  
 Testfläche [mm]

[0083] worin  $D_k$  in Einheiten von Barrers ausgedrückt wird, d. h. [(cc Sauerstoff) (mm)/cm<sup>2</sup>] × [s/mm Hg] × 10<sup>-10</sup>

[0084] Die Sauerstoffdurchlässigkeit ( $D_k/t$ ) des Materials kann durch Dividieren der Sauerstoffpermeabilität ( $D_k$ ) durch die mittlere Dicke (t) der Linse berechnet werden.

[0085] Die Sauerstoffdurchlässigkeit ( $D_k/t$ ) der Linse zum längeren Tragen der Erfindung ist vorzugsweise mindestens 70 Barrers/mm, bevorzugter mindestens 75 Barrers/mm und besonders bevorzugt mindestens 87 Barrers/mm. Die Linsenmittendicke ist typischerweise mehr als etwa 30 µm, vorzugsweise etwa 30 bis etwa 200 µm, bevorzugter etwa 40 bis etwa 150 µm, vor allem etwa 50 bis etwa 120 µm und besonders bevorzugt etwa 60 bis 100 µm.

#### Ionenflussmesstechnik

[0086] Die nachstehende Technik, die hierin als die „Ionenfluss(flux)technik“ bezeichnet wird, ist ein bevorzugtes Verfahren zum Bestimmen der Ionenpermeabilität einer Linse. Diese Technik kann zum Bestimmen der Wahrscheinlichkeit von hinreichender Auf-dem-Auge-Bewegung verwendet werden.

[0087] Die „Ionenflusstechnik“ beinhaltet die Verwendung eines Konduktometers (LF 2000/C, Katalog, Nr. 300105, Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH (WTW), Deutschland), einer Elektrode, ausgestattet mit einem Temperatursensor (LR 01/T, Katalog Nr. 302 520, (WTW)), einer Donorkammer, enthaltend eine Salzlösung, einer Aufnahmekammer, enthaltend etwa 60 ml desionisiertes Wasser, eines Rührstabs und eines Thermostats.

[0088] Die Donorkammer ist besonders aufgebaut zum Versiegeln der Kontaktlinse damit, sodass die Donorlösung nicht um die Linse gelangt (d. h., Ionen können nur durch die Linse gelangen). Die Donorkammer ist aus einem Glasrohr zusammengesetzt, das an dem Ende, welches in die aufnehmende Lösung getaucht wird, mit einem Gewinde verbunden ist. Das Glasrohr schließt ein mittig angeordnetes Loch von etwa 9 mm im Durchmesser ein. Ein Deckel, der mit Gewinde versehen ist, damit er mit dem Glasrohr zusammenpasst, hält ein Linsenhalteelement, welches ein mittig angeordnetes Loch von etwa 8 mm im Durchmesser einschließt. Das Linsenhalteelement schließt ein Außenteil, angepasst zum Zusammenpassen damit und Versiegeln der Kanten der inneren (konkaven) Oberfläche einer Linse, und ein Innenteil, angepasst zum Verschließen damit und Versiegeln der Kanten der äußeren (konvexen) Oberfläche einer Linse, ein.

[0089] Die zu messende Linse wird in die linsenhaltende Vorrichtung gegeben, zwischen die Außen- und Innenteile. Die Außen- und Innenteile schließen biegsame Abdichtungen ein, die zwischen den Linsen und dem

entsprechenden Außen- oder Innenteil angeordnet sind. Nach Positionieren der Linse in der Linsen-haltenden Vorrichtung wird die Linsen-haltende Vorrichtung in den Gewindedeckel gegeben und die Linse wird zum Definieren der Donorkammer auf das Glasrohr geschraubt. Die Donorkammer wird mit 16 ml 0,1 molarer NaCl-Lösung gefüllt. Die aufnehmende Kammer wird mit 60 ml desionisiertem Wasser der aufnehmende Kammer getaucht und ein Rührfähigkeitsmessgeräts werden in das desionierte Wasser der aufnehmende Kammer gegeben. Die aufnehmende Kammer wird in einem Thermostaten angeordnet und die Temperatur wird bei etwa 35°C gehalten. Schließlich wird die Donorkammer in die aufnehmende Kammer getaucht.

[0090] Messungen der Leitfähigkeit werden alle 20 Minuten für etwa 3 Stunden, beginnend 10 Minuten nach Eintauchen der Donorkammer in die aufnehmende Kammer, genommen. Der Ionenflusddiffusionskoeffizient  $D$  wird durch Anwenden des Fickschen Gesetzes wie nachstehend bestimmt:

$$D = -n'/(A \times dc/dx)$$

worin

$n'$  = Geschwindigkeit des Ionentransports [Mol/min]

$A$  = Fläche von ausgesetzter Linse [ $\text{mm}^2$ ]

$D$  = Ionenflusddiffusionskoeffizient [ $\text{mm}^2/\text{min}$ ]

$dc$  = Konzentrationsunterschied [Mol/L]

$dx$  = Dicke der Linse [mm]

[0091] Ein Ionenflusddiffusionskoeffizient von mehr als etwa  $6,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$  ist zum Erreichen von ausreichender Aufdem-Auge-Bewegung bevorzugt. Bevorzugter ist der Ionenflusddiffusionskoeffizient größer als etwa  $2,6 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$ , während besonders bevorzugt der Ionendiffusionskoeffizient größer als etwa  $1,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{min}$  ist. Es muss betont werden, dass der Ionenflusddiffusionskoeffizient mit der Ionenpermeabilität durch die Linse korreliert und dabei einen Anhalt für die Auf-dem-Auge-Bewegung darstellt.

#### Kontaktwinkelmessungen

[0092] Vorwärtsgelende und zurückgelende Wasserkontaktwinkel von beschichteten und nicht beschichteten Linsen wurden mit dem dynamischen Wilhelmy-Verfahren unter Verwendung eines Krüss-KI2-Instruments (Krüss GmbH, Hamburg) bestimmt. Für Einzelheiten wird auf D.A. Brandreth: „Dynamic contact angles and contact angle hysteresis“, Journal of Colloid and Interface Science, Band 62, 1977, Seiten 205-212, und R. Knapikowski, M. Kudra: „Kontaktwinkelmessungen nach dem wilhelmy-Prinzip – Ein statistischer Ansatz zur Fehlerbeurteilung“, Chem. Technik, Band 45, 1993, Seiten 179-185, verwiesen.

Konzentration an funktionellen Gruppen, erzeugt auf einer Substratoberfläche durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation von ungesättigten reaktiven Monomeren

(1) Durch Reaktion der funktionellen Gruppen innerhalb der primären Plasmabeschichtung mit einer Lösung des Spin-Labels von 4-Amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (4-Amino-TEMPO) kann eine quantitative Umwandlung erreicht werden. Anschließend Elektronen-Spin-Resonanz (ESR)-Spektroskopie der so markierten Proben führt zu einer hohen Empfindlichkeit und verlässlichen Bestimmung der primären funktionellen Gruppen. In Abhängigkeit von der Art des reaktiven Monomers und von dem Prozentsatz von zusätzlich verwendeten nicht reaktiven (oder unreaktiven) Comonomeren liegen die Oberflächenfunktionalitäten im Bereich von  $0,2\text{--}20 \times 10^{-9} \text{ Mol/cm}^2$ , vorzugsweise  $0,5\text{--}15 \times 10^{-9} \text{ Mol/cm}^2$  und insbesondere können  $2\text{--}12 \times 10^{-9} \text{ Mol/cm}^2$  realisiert werden.

(2) Die funktionellen Oberflächengruppen können durch Fourier-Transformation-Infrarot-abgeschwächte Totalreflexions (FTIR-ATR) -Spektroskopie deutlich identifiziert werden. Die für die Quantifizierung angewendeten Absorptionsbanden können typischerweise sein:

Isocyanat:  $2270 \text{ cm}^{-1}$

Anhydrid:  $1800, 1760 \text{ cm}^{-1}$

Epoxid:  $1270 \text{ cm}^{-1}$

Azlacton:  $1820, 1770 \text{ cm}^{-1}$

FTIR-ATR kann vorteilhafterweise zum Verfolgen des Verbrauchs an funktionellen Gruppen während der sekundären Reaktion mit Monomeren, Oligomeren, Polymeren oder Biomaterialien verwendet werden. In Abhängigkeit von der Reaktivität, dem Molekulargewicht und der Gesamtfunktionalität der verwendeten molekularen Spezies können 60–95% Umsatz der primären funktionellen Oberflächengruppen erreicht werden. Typischer-

weise könnte die restliche Oberflächenfunktionalität anschließend vollständig durch Reaktion mit reaktiven kleinen Molekülen, wie  $\text{NH}_3$ , gestoppt werden.

(3) Eine indirekte Bestimmung der Gesamtoberflächenbeladung in Monomeren, Oligomeren, Polymeren oder von einem beliebigen Biomaterial, das durch Sekundärreaktion erhalten wird, kann durch Umsetzen der restlichen Funktionalität mit 4-Amino-TEMPO und anschließender ESR-Spektroskopie ausgeführt werden. Der Unterschied zwischen der ursprünglichen ESR-Funktionalität und der restlichen ESR-Funktionalität führt zu einer Schlussfolgerung über die Gesamtoberflächenbeladung, die mit der Maßgabe erreicht wird, dass keine Nebenreaktionen mit Lösungsmittelmolekülen oder Feuchtigkeit oder dergleichen stattfinden. Die von der Berechnung abgeleiteten Ergebnisse sind innerhalb der Standardabweichungen ( $\pm 10\%$ ) in befriedigender Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen, die aus FTIR-ATR-Messungen gezogen werden. Die Umwandlungen von funktionellen Gruppen in den sekundären Reaktionen liegen im Bereich von 60–98%.

[0093] Polymerisierbare ungesättigte Verbindungen, die keine reaktiven Gruppen tragen, sind typischerweise hydrophobe oder hydrophile Vinylcomonomere oder Gemische davon.

[0094] Geeignete hydrophobe Vinylcomonomere schließen ein, ohne dass dies eine erschöpfte Liste ist,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$ -Alkylacrylate und -methacrylate,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{18}$ -Alkylacrylamide und -methacrylamide, Acrylnitril, Methacrylnitril, Vinyl- $\text{C}_1$ - $\text{C}_{18}$ -alkanoate,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$ -Alkene,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{18}$ -Halogenalkene, Styrol,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkylstyrol, Vinylalkylether, worin die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -Perfluoralkylacrylate und -methacrylate und entsprechend teilweise fluorierte Acrylate und Methacrylate,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{12}$ -Perfluoralkylethylthiocarbonylaminoethylacrylate und -methacrylate, Acryloxy- und Methacryloxyalkylsiloxane, N-Vinylcarbazol,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkylester von Maleinsäure, Fumarsäure, Itaconsäure, Mesaconsäure und dergleichen. Vorzug wird beispielsweise  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylestern von Vinyl-ungesättigten Carbonsäuren mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Vinylestern von Carbonsäure mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen gegeben.

[0095] Beispiele für geeignete hydrophobe Vinylcomonomere schließen Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester, Acrylsäurepropylester, Acrylsäureisopropylester, Acrylsäurecyclohexylester, Acrylsäure-2-ethylhexylester, Methacrylsäuremethylester, Methacrylsäureethylester, Methacrylsäurepropylester, Essigsäurevinylester, Propionsäurevinylester, Buttersäurevinylester, Valeriansäurevinylester, Styrol, Chloropren, Vinylchlorid, Vinylidenchlorid, Acrylnitril, 1-Buten, Butadien, Methacrylnitril, Vinyltoluol, Vinylethylether, Methacrylsäureperfluorhexylethylthiocarbonylaminoethylester, Methacrylsäureisobornylester, Methacrylsäuretrifluorethylester, Methacrylsäurehexafluorisopropylester, Methacrylsäurehexafluorbutylester, Methacrylsäuretris(trimethylsilyloxy)silylpropylester, 3-Methacryloxypropylpentamethylendisiloxan und Bis(methacryloxypropyl)tetramethyldisiloxan ein.

[0096] Geeignete hydrophile Vinylcomonomere schließen ein, ohne dass dies eine erschöpfte Liste ist, Hydroxy-substituierte Niederalkylacrylate und -methacrylate, Acrylamid, Methacrylamid, Niederalkylacrylamide und -methacrylamide, methoxylierte Acrylate und Methacrylate, Hydroxy-substituierte Niederalkylacrylamide und -methacrylamide, Hydroxysubstituierte Niederalkylvinylether, Natriummethylen sulfonat, Natriumstyrolsulfonat, 2-Acrylamido-2-methyl-propan sulfonsäure, N-Vinylpyrrol, N-Vinylsuccinimid, N-Vinylpyrrolidon, 2- und 4-Vinylpyridin, Acrylsäure, Methacrylsäure, Amino(wobei der Begriff „Amino“ quaternäres Ammonium abdeckt), Mono(niederalkyl)amino- oder Di(niederalkyl)amino(niederalkyl)acrylate und -methacrylate, Allylalkohol und dergleichen. Vorzug wird beispielsweise Hydroxy-substituierten  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkyl(meth)acrylaten, fünf- bis siebengliedrigen N-Vinylactamen, N,N-Di- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl(meth)acrylamiden und vinylisch ungesättigten Carbonsäuren mit insgesamt 3 bis 5 Kohlenstoffatomen gegeben.

[0097] Beispiele für geeignete hydrophile vinylische Comonomere schließen Methacrylsäurehydroxyethylester, Acrylsäurehydroxyethylester, Acrylamid, Methacrylamid, Dimethylacrylamid, Allylalkohol, Vinylpyridin, Vinylpyrrolidon, Methacrylsäureglycerinester, N-(1,1-Dimethyl-3-oxobutyl)acrylamid und dergleichen ein.

[0098] Bevorzugte hydrophobe Vinylcomonomere sind Methacrylsäuremethylester und Vinylacetat.

[0099] Bevorzugte hydrophile Vinylcomonomere sind Methacrylsäure-2-hydroxyethylester, N-Vinylpyrrolidon und Acrylamid.

[0100] Beispiele für typische polyungesättigte oder vernetzte Comonomere oder vernetzende Mittel sind A11y1(meth)acrylat, Niederalkylenglycoldi(meth)acrylat, Poly(niederalkylen)glycoldi(meth)acrylat, Niederalkylendi(meth)acrylat, Divinylether, Divinylsulfon, Di- und Trivinylbenzol, Trimethylolpropantri(meth)acrylat, Pentaerythritetra(meth)acrylat, Bisphenol-A-di(meth)acrylat, Methylenbis(meth)acrylamid, Phthalsäuretrialylester und Phthalsäurediallylester.

[0101] Die vorliegende Erfindung wird weiterhin mit Bezug auf die speziellen Ausführungsformen in den nachstehenden Beispielen erläutert. Alle Temperaturen sind in  $^{\circ}\text{C}$  angegeben.

#### BEISPIEL A-1 (Herstellung von Amino-endständigem Poly-N-vinyl-2-pyrrolidon)

[0102] Destilliertes N-Vinyl-2-pyrrolidon (NVP) 55,58 g (0,50 Mol), 2-Aminoethanthiol (Cysteamin) 2,33 g (30 mMol) und Azobisisobutyronitril (AIBN) 0,74 g (4,5 mMol) werden in 100 ml absolutem Ethanol in einem

350-ml-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, einem Rückflusskühler und einem Thermometer, vermischt. Der Kolben wird dann auf einen Druck von 600 mbar evakuiert und ein langsamer Stickstoffstrom wird zum Desoxygenieren der Lösung angewendet. Dieser Schritt wird zehnmal wiederholt. Die Lösung wird dann auf 60°C erhitzt. Nach 28 Stunden Rühren bei 60°C unter einer Stickstoffatmosphäre wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und unter Stickstoff weitere 12 Stunden gerührt. Das Amino-endständige Polymer wird aus 2 l wasserfreiem Ethylether ausgefällt. Der Feststoff wird in 200 ml THF gelöst und diese Ausfällung wird zweimal wiederholt. Der weiße Feststoff, 12,32 g (23% Ausbeute), wird unter vermindertem Druck 48 Stunden getrocknet und analysiert. Das  $M_w$  des Polymers ist etwa 71000, Aminotitration des telomeren Produkts ergibt 0,014 mVal/g.

## BEISPIEL A-2

[0103] Herstellung eines Polyvinylalkohols mit seitenständigen Aminogruppen. PVA von  $M_w \sim 18000$ , das ungefähr 9 Aminogruppen pro Kette trägt, wurde gemäß dem ersten Reaktionsschritt von Beispiel 6 in EP-A-641806 hergestellt. Folglich werden eine 10%ige PVA-Lösung (Moviol 4-88, Hoechst) mit 2,4 g (14,8 mMol) Aminobutyraldehyddiethylacetal (Fluka) und 20 g Chlorwasserstoffsäure (37%) vermischt. Dieses Gemisch wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird die Lösung mit einer wässrigen (10 Gew.-%igen) Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Diese Lösung enthält die Titelverbindung.

## BEISPIEL A-3 (Macromersynthese)

[0104] 61,5 g (50 mMol) des Perfluorpolyethers Fomblin, ZDOL (von Ausimont S.p.A., Mailand) mit einem mittleren Molekulargewicht von 1030 g/Mol und enthaltend 1,96 mÄquiv./g endständige Hydroxylgruppen gemäß der Endgruppentitration werden in einen Drei-Hals-Kolben, zusammen mit 50 mg Dibutylzinndilaurat, eingeführt. Der Kolbeninhalt wird auf etwa 20 mbar unter Rühren evakuiert und anschließend mit Argon gefüllt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. 22,2 g (0,1 Mol) von frisch destilliertem Isophorondiisocyanat, gehalten unter Argon, werden anschließend in einem Gegenstrom von Argon zugegeben. Die Temperatur in dem Kolben wird unter 30°C durch Kühlen mit einem Wasserbad gehalten. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur ist die Reaktion vollständig. Isocyanattitration ergibt einen NCO-Gehalt von 1,40 mÄquiv./g (Theorie: 1,35 mÄquiv./g).

[0105] 202 g des  $\alpha, \omega$ -Hydroxypropyl-endständigen Polydimethylsiloxans KF-6001 von Shin-Etsu mit einem mittleren Molekulargewicht von 2000 g/Mol (1,00 mÄquiv./g Hydroxylgruppen gemäß Titration) werden in einen Kolben eingeführt. Der Kolbeninhalt wird auf ungefähr 0,1 mbar evakuiert und mit Argon gefüllt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Das entgaste Siloxan wird in 202 ml frisch destilliertem Toluol, gehalten unter Argon, gelöst und 100 mg Dibutylzinndilaurat (DBTDL) werden zugegeben. Nach vollständiger Homogenisierung der Lösung wird der gesamte mit Isophorondiisocyanat (IPDI) umgesetzte Perfluorpolyether unter Argon zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur ist die Reaktion vollständig. Das Lösungsmittel wird unter einem Hochvakuum bei Raumtemperatur verdampft. Mikrotitration zeigt 0,36 mÄquiv./g Hydroxylgruppen (Theorie 0,37 mÄquiv./g). 13,78 g (88,9 mMol) Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester (IEM) werden unter Argon zu 247 g des  $\alpha, \omega$ -Hydroxypropyl-endständigen Polysiloxanperfluoretherpolysiloxandreiblockcopolymers (ein Dreiblockcopolymer auf dem stöchiometrischen Durchschnitt, jedoch andere Blocklängen liegen auch vor) zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Mikrotitration zeigt dann keine Isocyanatgruppen mehr (Nachweisgrenze 0,01 mÄquiv./g). 0,34 mÄquiv./g Methacryloylgruppen werden gefunden (Theorie: 0,34 mÄquiv./g).

[0106] Das auf diese Weise hergestellte Makromer ist voll-ständig farblos und klar. Es kann in Luft bei Raumtemperatur für einige Monate in Abwesenheit von Licht ohne Veränderung des Molekulargewichts gelagert werden.

## BEISPIEL A-4 (Herstellung einer Kontaktlinse)

[0107] 13,0 g des Makromers von Beispiel A-3 werden in 5,6 g Ethanol (Fluka, Reinheit p.a.) (70 Gew.-%ige Lösung) gelöst. Nach vollständiger Homogenisierung der Lösung werden 5,2 g Methacrylsäure-3-tris(trimethylsiloxy)silylpropylester (TRIS von Shin-Etsu, Produkt Nr. KF-2801), 7,8 g frisch destilliertes N,N-Dimethylacrylamid (DMA) und 160 mg Photostarter Darocur® 1173 (Ciba) zugegeben. Die Lösung wird durch eine Teflonmembran mit einer Porenbreite von 0,45  $\mu\text{m}$  und einem Argondruck im Bereich von 1 bis 2 Atmosphären filtriert. Die filtrierte Lösung wird in einem Kolben in flüssigem Stickstoff gefroren, der Kolben wird unter Vakuum evakuiert und die Lösung wird mit dem verschlossenen Kolben auf Raumtemperatur zurückkehren lassen. Dieser Entgasungsvorgang wird zweimal wiederholt. Der die Makromer/Comonomerlösung enthaltende Kolben wird dann zu einer Glovebox mit einer Inertgasatmosphäre überführt, wo die Lösung in die aus Polypropylen hergestellten staubfreien Kontaktlinsenformen pipettiert wird. Die Formen werden verschlossen und die Poly-

merisationsreaktion wird durch UV-Strahlung (15 mW/cm<sup>2</sup>, 5 min) unter gleichzeitigem Vernetzen bewirkt. Die Formen werden dann geöffnet und in Ethanol angeordnet unter Veranlassung, dass die erhaltenen Linsen aus ihrem Formen herausquellen. Die Linsen werden 24 Stunden unter konstantem Nachfüllen von destilliertem Dichlormethan extrahiert und anschließend in einem Hochvakuum getrocknet. Die getrockneten Linsen werden in physiologischer phosphatgepufferter Salzlösung in Autoklaven-beständigen Fläschchen äquilibriert und dann bei 120°C 30 Minuten im Autoklaven behandelt. Alle physikalischen Datenmessungen werden an im Autoklaven behandelten Linsen ausgeführt.

[0108] Die auf diese Weise hergestellten Linsen werden durch die nachstehenden Werte charakterisiert: Sauerstoffpermeabilität (Dk) 77 Barrer (bestimmt durch das vorstehend beschriebene „Nass“verfahren), Wassergehalt der äquilibrierten Linsen 32 Gew.-%, Dehnung beim Bruch bei 35°C 360%, Elastizitätsmodul 30°C 0,5 MPa (Messung unter Verwendung eines Minimat von Polymer Laboratories, GB).

#### BEISPIEL A-5 (Herstellung von 8-Aminooctyllactobionsäureamid)

[0109] Eine Suspension von 40 g (0,12 Mol) Lactobionolacton (Solvay, Deutschland) in 400 ml Methanol wird zu einer Lösung von 22 g (0,15 Mol) 1,8-Diaminooctan in 200 ml Methanol unter Rühren in einem Drei-Hals-Kolben, ausgestattet mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einem Rückflusskühler, gegeben. Nach 24 Stunden unter Rückfluss werden unter Stickstoffatmosphäre 5 g Aktivkohle zu dem Kolben gegeben und nach 5 Minuten Rühren wird die Lösung durch eine 1 cm dicke Schicht von Kieselgel und Hyflo filtriert. Die leicht gelbe Lösung wird dann nach Verdampfen auf ein Volumen von etwa 100 ml und nach Kühlen auf etwa 5°C aufkonzentriert, 20 ml Acetonitril und 20 ml Diethylether werden zum Starten der Kristallisation zugegeben. Nach 3 Tagen Stehen bei 5°C wird das kristalline Produkt abfiltriert und unter einem verminderten Druck 12 Stunden getrocknet.

#### Elementaranalyse:

|           | % C   | % H  | % N  |
|-----------|-------|------|------|
| berechnet | 49,58 | 8,32 | 5,78 |
| gefunden  | 49,68 | 7,99 | 5,56 |

[0110] Titration von Aminogruppen: 1,80 mVal/g (Titration mit 0,1 N HClO<sub>4</sub>).

#### Beispiel A-6

[0111] 5-Aminopentyl-β-(cyclodextrin wird gemäß dem in Beispiel 16 der Patentanmeldung WO 95/03336 (S. Hanessian) beschriebenen Verfahren hergestellt.

#### Beispiel A-7 (Makromersynthese)

[0112] Reaktion von α, ω-Bis-3-aminopropyldimethylpolysiloxan mit D(+)-Gluconsäure-δ-lacton:

[0113] Vor der Reaktion wurde das aminofunktionalisierte Polydimethylsiloxan, angewendet für die Synthese (X-22-161-C, Shin Etsu, JP), in Acetonitril fein dispergiert, extrahiert und dann Destillation an einem Dünnschichtverdampfer bei 10<sup>-4</sup> Torr unterzogen.

[0114] Die nachstehenden Reaktionen finden unter Ausschluss von H<sub>2</sub>O statt. 200 g gereinigtes aminofunktionalisiertes Polydimethylsiloxan (0,375 mÄquiv. NH<sub>2</sub>/g; Mn (VPO) 3400-3900 (VPO, Vapor Pressure Osmometry)), gelöst in 200 ml absolutem THF, werden langsam tropfenweise zu einer Suspension von 13,35 g (75 mMol) D(+)-Gluconsäure-δ-lacton in 50 ml absolutem THF gegeben und das Gemisch wird bei 40°C für etwa 24 Stunden gerührt, bis das Lacton vollständig umgesetzt ist. (Verfolgen der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie (TLC): Kieselgel, i-Propanol/H<sub>2</sub>O/Essigsäureethylester 6 : 3 : 1; Anfärben mit Ce(IV)sulfat/Phosphormolybdänsäurelösung (CPS-Reagenz)). Das Reaktionsgemisch wird dann zur Trockne aufkonzentriert und der Rückstand bei 0,03 mbar 48 Stunden getrocknet. 213,3 g α, ω-Bis(3-gluconamidopropyl)polydimethylsiloxan werden erhalten. Titration der Aminogruppen mit Perchlorsäure zeigt eine Umwandlung der Aminogruppen von 99,8%.

#### Reaktion von α, ω-Bis-(3-gluconamidopropyl)dimethylpolysiloxan mit IEM:

[0115] Das vorstehend erhaltene Produkt (213,3 g) wird in 800 ml absolutem THF gelöst und die Lösung auf 40°C erhitzt, gefolgt von der Zugabe von katalytischen Mengen Dibutylzinndilaurat (DBTDL). 14 g (90 mMol) IEM, gelöst in 20 ml absolutem THF, werden tropfenweise zu dieser Lösung über einen Zeitraum von etwa 4

Stunden gegeben. Dies entspricht einer Konzentration von 1,2 Äquivalenten IEM pro Gluconamideinheit. Die Reaktion wird im Verlauf von 48 Stunden ausgeführt (Verfolgen der Reaktion durch IR-Spektroskopiedetektion der NCO-Banden): Das Reaktionsgemisch wird aufkonzentriert und das Produkt wird an einem braunen Glaskolben unter 3 Pa (0,03 mbar) für 24 Stunden unter Kühlen mit Eis getrocknet. 227,2 g farbloses, gummiartiges und elastisches Produkt mit hoher optischer Transparenz werden erhalten.

#### BEISPIEL A-8 (Herstellung einer Kontaktlinse)

[0116] Vor der Polymerisation werden die angewendeten Acrylmonomere, N,N-Dimethylacrylamid (DMA) und 3-Methacryloyloxypropyl-tris(trimethylsilyloxy)silan (TRIS) jeweils von Inhibitoren durch Destillation gereinigt. 0,80 g (8,1 mMol) DMA und 0,804 g (1,9 mMol) TRIS werden in einem 50-ml-Rundkolben angeordnet und der Kolben wird mit N<sub>2</sub> eine halbe Stunde unter Kühlen mit Eis gespült. 0,80 g des gemäß Beispiel A-7 hergestellten Makromers werden zu einem Rundkolben mit einem Stickstoffgaseinlass, entgast unter 3 Pa (0,03 mbar) für 24 Stunden, überführt und dann in 2,7 g Ethanol gelöst, das dann mit N<sub>2</sub> für eine halbe Stunde vorher gespült wurde. Die anschließende Herstellung von Proben und die Polymerisation werden in einer Glovebox unter strengem Sauerstoffausschluss ausgeführt. Das vorstehend genannte Monomergemisch und die Macromerlösung werden vermischt mit der Zugabe von 0,012 g (0,21 mMol) Darocur® 1173 und das Gemisch wird Mikrofiltration (0,45 µm Filter) unterzogen. 180 µl dieses Gemisches werden in Polypropylenformen eingeführt, welche dann mit einem geeigneten Deckel von Polypropylen verschlossen werden. Die Formen werden dann mit einer UV-A-Quecksilberhochdrucklampe in einer Stickstoffatmosphäre in einem W-Ofen für 5 Minuten bestrahlt. Die Lampen (jeweils 5 der Marke TLK 40 W/IO, Philips) werden oberhalb und unterhalb der Formhalterung angeordnet. Die Strahlungsintensität ist 14,5 mW/cm<sup>2</sup>.

[0117] Die Polypropylenformen werden dann in einen Laminarabzug gestellt und geöffnet. Die fertigen Linsen werden aus den Formen durch Vollaugenlassen in einem Lösungsmittelgemisch von Methylenchlorid und Ethanol (2 : 3) herausgelöst. Die Linsen werden in Ethanol bei Raumtemperatur in speziellen Polypropylenkäfigen für 48 Stunden extrahiert und dann bei 40°C unter 10 Pa (0,1 mbar) für 24 Stunden getrocknet. Die Sterilisation wird durch Autoklavenbehandlung für 30 Minuten bei 120°C ausgeführt. Die erhaltenen Linsen zeigen einen E-Modul von 0,7 MPa, eine Sauerstoffpermeabilität von 96 Barrer und eine Härte (Shore A) von 53.

#### BEISPIEL B-1

##### Plasma-induzierte Oberflächenpropfopolymerisation von Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester auf Kontaktlinsen (Poly-IEM-1-Beschichtung)

[0118] Die zwei Kontaktlinsen von Beispiel A-4 und zwei Linsen von Beispiel A-8 einschließenden Substrate werden nach Extraktion in Isopropanol und Trocknen bei 0,01 mbar in konvexen Glashalterungen (um die Vorderkrümmung der Linsen zu exponieren und die hinteren Krümmungen der Linsen von jeder Abscheidung abzuscheiden) innerhalb des Plasmareaktors, ausgestattet mit äußeren Ringelektroden, angeordnet. Der Abstand zwischen den Substraten und dem unteren Rand der Plasmazone ist 12 cm. Der Reaktor wird auf einen Druck von 0,010 mbar evakuiert und bei diesen Bedingungen eine Stunde gehalten. Dann wird die Argonplasmaströmungsgeschwindigkeit in die Plasmazone des Reaktors auf 20 sccm (Standardkubikzentimeter) eingestellt, der Druck in dem Reaktor wird auf 0,07 mbar eingestellt und der RF-Generator (27,12 MHz Radiofrequenzgenerator, HFA Koppold & Co., Höhenkirchen, Deutschland) wird angestellt. Die Plasmaentladung wird bei einer Stärke von 170 Watt für einen Gesamtzeitraum von einer Minute gehalten (um die Substratoberflächen zu klären und zu aktivieren). Anschließend wird der IEM-Dampf, ausgeführt durch Argongasstrom, in die Reaktorkammer des IEM-Reservoirs (erhalten bei 25°C) bei 0,15 mbar für eine Minute eingeführt. Danach werden die anschließenden Parameter für die Plasma-induzierte Polymerisation von IEM ausgewählt: Argonfließgeschwindigkeit für Plasmaanregung = 20 sccm, Argonträgargasstromgeschwindigkeit für Monomer(IEM)transport = 10 sccm, Temperatur der Monomer(IEM)verdampfungseinheit = 25°C, der Abstand zwischen dem unteren Rand der Plasmazone und dem Substrat = 16 cm, der Druck = 10 mbar und Plasmastrom = 160 W. Nach 5 Minuten Abscheidung wird die Plasmaentladung unterbrochen, der Reaktor wird evakuiert und 30 Minuten bei einem Druck von 0,010 mbar gehalten. Der Reaktor wird dann mit trockenem Stickstoffgas bei Atmosphärendruck gefüllt. Die Linsen werden dann umgedreht, in konkave Glashalterungen eingeschoben und das ganze Verfahren wird wiederholt, um die Rückseite der Linsen zu beschichten.

[0119] Die Proben werden dann aus dem Reaktor genommen und durch ATR-FTIR-Messungen analysiert. Starke Absorptionsbanden bei etwa 2270 cm<sup>-1</sup> erläutern die hohe OCN-Oberflächenfunktionalität der beschichteten Kontaktlinsen.

## BEISPIEL B-2

## Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester auf Kontaktlinsen und an Ultrafiltrationsmembranen (Poly-IEM-2-Beschichtung)

[0120] Die Substrate einschließlich 2 Linsen von Beispiel A-4, 2 Linsen von Beispiel A-8 und 2 Stücke von Polycarbonatfiltermembranen von einem Durchmesser von 25 mm (Poretics Corporation, Livermore, USA) werden nach Extraktion in Isopropanol an einer Glashalterung angebracht. Die Halterung ist in dem Reaktor bei einem Abstand von 16 cm von der unteren Kante der Plasmazone angeordnet. Die verbleibenden Schritte sind analog zu Beispiel B-1, nämlich:

[0121] Vorbehandlung: Druck 0,010 mbar, 1 Stunde, Argonplasmagasstromgeschwindigkeit 20 sccm, Druck in dem Reaktor wird auf 0,07 mbar eingestellt und der RF-Generator wird eingestellt. Die Plasmaentladung bei 170 W (1 Minute).

[0122] Beschichtungsschritt: Argonstrom für Plasmaanregung = 20 sccm; Argonträgergasstromgeschwindigkeit für Monomer(IEM)transport = 10 sccm, Temperatur der Monomer(IEM)verdampfungseinheit = 25°C, der Druck = 0,10 mbar und der Abstand zwischen der unteren Kante der Plasmazone und der Substrate = 15 cm. Die Pfropfpolymerisation wird bei einer Plasmaleistung von 140 Watt für 5 Minuten ausgeführt. Am Ende des Reaktionszeitraums wird der vorangehende Druck von 0,010 mbar erneut eingestellt und 30 Minuten gehalten. Der Druck wird dann auf Atmosphärendruck durch Anwendung von trockenem Stickstoff gebracht. Die Substrate werden dann umgekehrt und das ganze Verfahren wiederholt, um die andere Seite der Substrate zu beschichten.

[0123] ATR-FTIR-Messungen zeigen starke Banden bei 2270 cm<sup>-1</sup> (N=C=O-Gruppen).

## BEISPIEL B-3

## Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester (Poly-IEM-3-Beschichtung)

[0124] In Analogie zu Beispiel B-2 werden die Substrate einschließlich 2 Linsen von Beispiel A-4 und 2 Linsen von Beispiel A-8 nach Extraktion in Isopropanol an einer Glashalterung angeordnet und in den Plasmareaktor bei einem Abstand von 15 cm von der unteren Kante der Plasmazone positioniert. Die Vorbehandlung ist identisch zu Beispiel B-2. Beschichtungsschrittbedingungen: Linsen wurden erneut bei 25 cm von der unteren Kante der Plasmazone angeordnet. IEM-Plasmainduzierte Polymerisation in Analogie zu Beispiel B-2 bei 160 W (5 Minuten). Verbleibende Schritte identisch mit Beispiel B-2. Starke Banden bei etwa 2270 cm<sup>-1</sup> (ATR-FTIR-Spektroskopie).

## BEISPIEL B-4

## Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester (Poly-IEM-4-Beschichtung)

[0125] Die für diese Beschichtung verwendeten Substrate sind 2 Linsen von Beispiel A-4, 2 Linsen von Beispiel A-8 und 2 Stücke PVP-freie Polycarbonatmembranen (Poretics Corporation, Livermore, USA) mit einem Durchmesser von 25 mm. Die Vorbehandlung der Substrate in Analogie zu Beispiel B-3, worin Substrate bei 15 cm von der unteren Kante der Plasmazone, Druck 0,012 mbar (40 min); Argonplasmagasstromgeschwindigkeit 20 sccm, Druck in dem Reaktor eingestellt auf 0,10 mbar und der RF-Generator eingestellt auf (200 W für 1 Minute) ist. Beschichtungsschritt: Repositionieren der Substrate auf 20 cm vom Boden der Plasmazone. IEM-Plasma-induzierte Polymerisation in Analogie zu Beispiel B-3 bei 180 W (5 Minuten), Druck 0,2 mbar. Am Ende des Reaktionszeitraums wird der Monomerdampf weiter in den Nachentladungsbereich für 15 Minuten eingeführt. Dann wird der Grunddruck von 0,012 mbar erneut eingestellt und 30 Minuten gehalten. Die verbleibenden Schritte wie in Beispiel B-1. Starke Banden bei etwa 2270 cm<sup>-1</sup> (ATR-FTIR-Spektroskopie).

## BEISPIEL B-5

## Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäureglycidylester (Poly-GMA-Beschichtung)

[0126] Die 2 Polycarbonatfiltermembranen von einem Durchmesser von 25 mm (Poretics Corporation, Livermore, USA) und 2 Stücke von Silikonfilm (Silastic, Dow Chemicals) einschließenden Substrate werden nach Extraktion in Isopropanol an einer beweglichen Teflonhalterung angeordnet. Die Halterung wird in dem Plasmareaktor mit einem Abstand von ungefähr 10 cm stromabwärts von der Kante der sichtbaren Plasmazone

positioniert. Nach Befestigen der Proben wird das System auf einen Druck von 0,010 mbar heruntergepumpt und bei diesen Bedingungen 1 Stunde gehalten. Dann wird die Argonplasmagasstromgeschwindigkeit in der Plasmazone des Reaktors auf 20 sccm eingestellt, der Druck in dem Reaktor wird auf 0,15 mbar eingestellt und der RF-Generator wird angestellt. Die Plasmaentladung wird bei einer Leistung von 170 Watt für einen Gesamtzeitraum von einer Minute ablaufen lassen. Die Plasmaentladung wird dann unterbrochen und GMA-Dampf wird von dem GMA-Reservoir (gehalten bei 30°C) in den Reaktor bei 0,25 mbar 5 Minuten eingeführt. Nach diesem Vorbehandlungszeitraum werden die nachstehenden Parameter für das Plasma-induzierte Pfropfen des GMA eingestellt: Argonstrom für Plasmaanregung = 10 sccm, Argonträgergasfließgeschwindigkeit für Monomer(GMA)transport = 10 sccm, Temperatur der Monomer(GMA)verdampfungseinheit = 35°C, der Druck = 0,35 mbar und der Abstand zwischen der unteren Kante der Plasmazone und der Substrate = 16 cm. Die Pfropfpolymerisation wird bei einem Plasmastrom von 150 Watt für 5 Minuten ausgeführt. Am Ende des Reaktionszeitraums wird der GMA-Dampf in den Nachentladungsbereich für weitere 5 Minuten eingeführt. Der Grunddruck von 0,010 mbar, welcher dann erneut eingestellt und für 30 Minuten gehalten wird, wird auf Atmosphärendruck unter Verwendung von trockenem Stickstoff gebracht.

[0127] Die Substrate werden dann umgedreht und das ganze Verfahren wird zum Beschichten der anderen Seite der Substrate wiederholt.

[0128] Die Proben werden dann umgeladen von dem Reaktor und durch ATR-FTIR-Messungen analysiert. Die Absorptionsbande bei 1270  $\text{cm}^{-1}$  weist eine hohe Epoxyoberflächenfunktionalität an allen Proben auf.

#### BEISPIEL B-6

##### Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäureanhydrid (Poly-MAH-Beschichtung)

[0129] Die 2 Linsen von Beispiel A-4 und 2 Linsen von Beispiel A-8 einschließenden Substrate werden nach Extraktion in Isopropanol an der Glashalterung innerhalb des Plasmareaktors angeordnet. Vorbehandlung identisch mit Beispiel B-5 mit der Maßgabe, dass GMA durch MAH ersetzt wird und Substrate bei 12 cm. Der Beschichtungsschritt ist identisch mit Beispiel B-5 mit der Maßgabe, dass das MAH-Reservoir bei 30°C gehalten wird, Substrate bei 16 cm und Plasmastrom = 160 W (10 Minuten). Die verbleibenden Vorgänge sind identisch mit Beispiel B-5.

[0130] ATR-FTIR-Analyse zeigt Banden bei 1700 bis 1760  $\text{cm}^{-1}$  (Aashydrid).

#### BEISPIEL B-7

##### Plasma-induzierte Polymerisation von 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton (VAL)

[0131] In Analogie zu dem in Beispiel B-2 offenbarten Verfahren wurden Poretics-Polycarbonat-Ultrafiltrationsmembranen mit VAL (ISOCHEM, Vert.le Petit, Frankreich) behandelt. Vorbehandlungsparameter (Schritt 1) werden eingestellt auf: Argonplasmagasstrom 20 sscm/min, Druck 0,085 mbar, Strom 520 W, Zeit 2 min.

[0132] Die Parameter für die Plasmapolymerisation (Schritt 2) werden eingestellt auf: Argonträgergasstrom 10 sscm/min, Temperatur des VAL-Quellenverdampfers -15°C, Druck 0,2 mbar, Abstand der Probe von der Plasmazone 18 cm, Reaktionszeit 5 min, Strom 375 W, gepulstes Plasma, Frequenz entsprechend 10 : 30  $\mu\text{s}$  (On : Off-Zeit).

[0133] ATR-FTIR-Messungen zeigen Absorptionsbanden bei 1820 und 1770  $\text{cm}^{-1}$  (Azlacton).

#### BEISPIEL B-8

[0134] In Analogie zu dem Verfahren von Beispiel B-7 wurden Kontaktlinsen von Beispiel A-4 beschichtet.

#### BEISPIEL C-1

[0135] Bestimmung von N=C=O und Azlactongruppenkonzentration an modifizierten Oberflächen durch die Reaktion mit dem Spin-Label-Molekül 4-Amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (4-Amino-TEMPO). Zehn IEM-Plasma-modifizierte Kontaktlinsen und Ultrafiltrationsmembranen (Poretics™, ein Polycarbonatmaterial), Proben von den vorstehend ausgewiesenen Beispielen, werden in einer Lösung von 0,05 g 4-Amino-TEMPO (Fluka 09465), gelöst in einem Gemisch von 1 ml Wasser und 4 ml Isopropanol, vollsaugen lassen. Die Isocyanatgruppen an den Substratoberflächen werden mit der Spin-Label-Verbindung bei 25°C 4 Stunden umgesetzt. Die Substrate werden dann dreimal mit dem gleichen gemischten Lösungsmittel (i-Propanol/Wasser 4 : 1) gewaschen und 12 Stunden in Isopropanol extrahiert. Nach Trocknen unter vermindertem Druck von 0,010

mbar werden die Substrate durch ESR-Spektroskopie analysiert.

#### Konzentration von Spin-Label-Molekülen auf Substratoberflächen:

| Substrat von Beispiel | Beschichtung von Beispiel | Konzentration bei $10^{-9}$ Mol Spin/cm <sup>2</sup> |
|-----------------------|---------------------------|--|
| <b>Kontaktlinsen</b>  |                           |  |
| A-4                   | B-1                       | 4,09   |
| A-8                   | B-1                       | 2,65   |
| A-4                   | B-2                       | 4,96   |
| A-8                   | B-2                       | 2,65   |
| A-4                   | B-3                       | 6,99   |
| A-8                   | B-3                       | 4,18   |
| A-4                   | B-4                       | 7,57   |
| A-8                   | B-4                       | 7,66   |
| A-4                   | B-8                       | 2,20   |
| <b>Membranen</b>      |                           |  |
| Poretics              | B-4                       | 10,76  |
| Poretics              | B-2                       | 3,89   |
| Poretics              | B-7                       | 1,90   |

#### BEISPIEL C-2

[0136] Die Kupplungsreaktion von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit Rindersealbumin. Drei Linsen von Beispiel A-4 und drei Kontaktlinsen von Beispiel A-8 werden mit IEM gemäß dem in Beispiel B-4 beschriebenen Verfahren modifiziert. Die Isocyanat-funktionalisierten Kontaktlinsen werden dann mit Rindersealbumin (BSA) durch Eintauchen von jeder Linse in 3 ml wässrige Lösung, enthaltend 30 mg BSA, bei 25°C für 16 Stunden funktionalisiert. Nach der Albuminbehandlung werden die Linsen 10 Stunden mit ultrareinem Wasser zum Entfernen von nicht umgesetztem Albumin extrahiert. Danach werden die Linsen durch ATR FTIR und Kontaktwinkelmessungen analysiert.

| Kontaktlinsen von Beispiel:         | A-4 | A-8 |
|-------------------------------------|-----|-----|
| <b>Kontaktwinkel</b>                |     |     |
| Fortschreitender Winkel (Fortschr.) | 26  | 49  |
| Zurückgehender Winkel (Zurückg.)    | 19  | 43  |
| Kontaktwinkelhysterese (Hyster.)    | 7   | 6   |

[0137] Die FTIR-ATR-Spektren bestätigen den vollständigen Umsatz der OCN-Gruppen aufgrund der Abwesenheit einer Absorption bei 2270 cm<sup>-1</sup>.

#### BEISPIELE C-3 bis C-7

[0138] Kupplungsreaktionen von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit anderen Proteinen. Substrate von Beispiel A-4 und Substrate von Beispiel A-8 werden mit Isocyanatgruppen wie in Beispiel B-4 oberflächenfunktionalisiert. Die funktionalisierten Substrate werden dann in 1%igen wässrigen Lösungen von verschiedenen Proteinen vollsaugen lassen unter Bereitstellung von Kupplungsreaktionen gemäß dem Verfahren von Beispiel C-2. Nach Extraktion in HPLC-Wasser werden die Substratoberflächen durch ATR-FTIR-Spektroskopie und Kontaktwinkelmessungen analysiert.

[0139] Die Kontaktwinkel an mit Plasma induzierter Polymerisation und anschließenden Reaktionen mit Pro-

teinen (Beispiele C-3 bis C-7) modifizierten Substraten werden in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1:

| Bei-<br>spiel | Substrat<br>von Bei-<br>spiel Nr. | Verwendetes Protein                      | Kontaktwinkel [°]<br>Fortschr./Zurückg.<br>/Hyster. | Kupplung*<br>mit OCN-<br>Gruppen |
|---------------|-----------------------------------|--|---|----------------------------------|
| C-3           | A-4                               | Hirudin (Ciba-Geigy)                     | 21/11/14  | quantitativ                      |
|               | A-8                               |  | 28/25/13  | quantitativ                      |
| C-4           | A-4                               | Collagen III von<br>Kalbshaut (Sigma)    | 43/28/15  | quantitativ                      |
|               | A-8                               |  | 53/41/12  | quantitativ                      |
| C-5           | A-4                               | Mucin II von Schwe-<br>nemagen (Sigma)   | 19/12/7   | quantitativ                      |
|               | A-8                               |  | 23/14/9   | quantitativ                      |
| C-6           | A-4                               | Mucin I-S von Rinder-<br>submaxialdrüsen | 57/19/38  | quantitativ                      |
|               | A-8                               |  | 52/28/24  | quantitativ                      |
| C-7           | A-4                               | Elastinrindernacken<br>(Fluka)           | 53/33/20  | quantitativ                      |
|               | A-8                               |  | 55/31/24  | quantitativ                      |

\* bestätigt durch FTIR-ATR-Spektroskopie

## BEISPIEL C-8

[0140] Kupplungsreaktion von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit Jeffamine ED 2001. Zwei Kontaktlinsen von Beispiel A-4 und zwei Kontaktlinsen von Beispiel A-8 sind wie in Beispiel B-4 Isocyanat-funktionalisiert. Jede Linse wird dann einzeln in 3 ml wässriger Lösung Jeffamine ED 2001 (Texaco, USA) mit einer Konzentration von 10 mg Jeffamine/1 ml Wasser vollsaugen lassen. Die Kupplungsreaktion wird über Nacht (16 Stunden) bei Raumtemperatur ablaufen lassen. Die Substrate werden dann vorsichtig mit destilliertem Wasser gespült, 12 Stunden mit ultrareinem Wasser extrahiert und durch ATR-FTIR und Kontaktwinkelmessungen analysiert.

| Substrat von Beispiel:                     | A-4 (B-4) | A-8 (B-4) |
|--|-----------|-----------|
| Kontaktwinkel: Fortschr./Zurückg./Hyster.: | 53/28/25  | 53/20/33  |

## BEISPIELE C-9 bis C-11

[0141] Kupplungsreaktionen von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit anderen Polymeren. Das in Beispiel C-8 beschriebene Verfahren wird für Kupplungsreaktionen von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit anderen Amino enthaltenden Polymeren, die nachstehend angeführt werden, wiederholt. Die an modifizierten Substraten gemessenen Kontaktwinkel werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2:

| Bei-<br>spiel | Substrat von<br>Beispiel | Verwendetes Polymer                                      | Kontaktwinkel [°]<br>(Fortschr./Zu-<br>rückg./Hyster.) |
|---------------|--------------------------|--|--|
| C-9           | A-4                      | Amino-endständiges PVP (Bei-<br>spiel A-1)               | 36/4/32  |
|               | A-8                      |  | 25/7/18  |
| C-10          | A-4                      | PVA mit seitenständigen Ami-<br>nogruppen (Beispiel A-2) | 27/21/6  |
|               | A-8                      |  | 44/38/6  |
| C-11          | A-4                      | Polyethylenimin (Fluka)                                  | 73/62/11   |
|               | A-8                      |  | 66/51/15   |

## BEISPIEL C-12 und C-13

[0142] Das in Beispiel C-8 beschriebene Verfahren wird für Kupplungsreaktionen von Isocyanat-funktionalisierten Substraten mit Aminocyclodextrin (Beispiel A-6) bzw. Aminooctylbionolactonamid (Beispiel A-5) wiederholt. An den modifizierten Substraten gemessene Kontaktwinkel werden nachstehend zusammengefasst.

| Substrat von Beispiel:        | A-4      | A-8      |
|-------------------------------|----------|----------|
| Kontaktwinkel (Beispiel A-6): | 73/38/35 | 78/40/38 |
| Fortschr./Zurückg./Hyster.:   |          |          |
| Kontaktwinkel (Beispiel A-5): | 84/42/42 | 79/41/38 |
| Fortschr./Zurückg./Hyster.:   |          |          |

## BEISPIEL C-14

[0143] Bestimmung der Glycidyl- und Anhydridgruppenkonzentration mit 4-Amino-TEMPO. Zwei plasmamodifizierte Substrate von Beispielen B-5 und zwei plasmamodifizierte Substrate von Beispiel B-6 werden in einer Lösung von 0,05 g 4-Amino-TEMPO, gelöst in einem Gemisch von 1 ml Wasser und 4 ml Isopropanol, vollgesogen. Die reaktiven Gruppen an den Substratoberflächen werden mit Spin-Label-Molekülen bei 25°C 4 Stunden umgesetzt. Die Substrate werden dann dreimal in dem gleichen Lösungsmittelgemisch (i-Propanol/Wasser 4 : 1) gewaschen und 12 Stunden in Isopropanol extrahiert. Nach Trocknen bei einem verminderten Druck von 0,010 mbar werden die Substrate durch ESR-Spektroskopie analysiert, wonach die Konzentration der Spin-Label-Moleküle auf Linsenoberflächen bestimmt wird.

| Substrat von Beispiel | Beschichtung von Beispiel | Konzentration bei $10^{-9}$ Mol Spin/cm <sup>2</sup> |
|-----------------------|---------------------------|--|
| Silastischer Film     | B-5                       | 2,45   |
| Poretics-Membran      | B-5                       | 2,60   |
| A-4-Kontaktlinse      | B-6                       | 7,52   |
| A-8-Kontaktlinse      | B-6                       | 4,32   |

## BEISPIEL C-15

[0144] Kupplungsreaktion von Glycidyl- und Anhydrid-funktionalisierten Substraten. Zwei plasmamodifizierte Substrate von Beispiel B-5 und zwei plasmamodifizierte Substrate von Beispiel B-6 werden getrennt in einer Lösung von 0,1 g Jeffamine ED 2001, gelöst in 5 ml Acetonitril, vollsaugen lassen. Die Reaktion wird 4 Stunden bei 25°C ausgeführt. Dann werden die Substrate zuerst gewaschen und dann in Acetonitril 12 Stunden extrahiert. Nach Trocknen unter vermindertem Druck von 0,010 mbar für 3 Stunden werden die Substrate durch ATR FTIR und Kontaktwinkelmessungen analysiert. Die an den modifizierten Substraten gemessenen Kontaktwinkel werden nachstehend zusammengefasst:

| Substrat von Beispiel                         | Poretics™-Membran | Silastic™-Film | A-4-Kontaktlinse | A-8-Kontaktlinse |
|---|-------------------|----------------|------------------|------------------|
|   | B-5               | B-5            | B-6              | B-6              |
| Kontaktwinkel:<br>Fortschr./Zurückg./Hyster.: | 69/31/38          | 74/29/45       | 77/44/33         | 79/31/48         |

Silastic™, Silikonfilm (Dow Chemicals)

## BEISPIEL C-16 bis C-18

[0145] Kupplungsreaktion von Azlacton-funktionalisierten Substraten. Linsen, erhalten von Beispiel B-8, werden mit 5 Gew.-%igen wässrigen Lösungen von aminofunktionalisierten Reagenzien, nachstehend ausgewiesen, für 3 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Aufarbeitung gemäß Beispiel C-8.

| Beispiel  | „Amino“-Reagenz                              | Kontaktwinkel<br>Fortschr./Zurückg./Hyster. |
|-----------|--|---|
| C-16      | Polyethylenimin, MW 60000 Aldrich            | 73/48/25                                    |
| C-17      | Jeffamine 2005 (Texaco)                      | 69/58/11                                    |
| C-18      | Diaminopolyethylenglycol MW 600 (Fluka)      | 41/29/12                                    |
| Vergleich | kein (unbeschichtete Linse von Beispiel A-4) | 103/79/24                                   |

## BEISPIEL C-19

[0146] 284 mg der Oligopeptids  $H(\text{Gly-Nleu-Pro})_6\text{-NH}_2 \times \text{TFA}$  (15 H<sub>2</sub>O) werden in 5 ml Wasser gelöst. Einstellen des pH-Werts auf 7,4 durch Zugabe von 0,1 N NaOH. Ethanol (0,3 ml) wird zugegeben und die Lösung

wird durch eine 0,22 µm-Membran filtriert. Diese klare und sterile Lösung wird zum Behandeln der Substrate von Beispiel B-7 verwendet, worin das Behandlungsverfahren in Analogie zu Beispiel C-2 ist. Danach werden die Substrate durch ATR-FTIR analysiert.

#### BEISPIEL C-20

[0147] In Analogie zu Beispiel C-19 werden zwei Substrate von Beispiel B-7 bei 5°C mit einer wässrigen Lösung von Rinderkollagen für 16 Stunden behandelt. Die Rinderkollagenlösung wird aus 5 ml Vitrogen 100™ (Collagen Biomaterials Inc., Palo Alto CA) durch Zugabe von 0,625 ml phosphatgepufferter Salzlösung, 0,625 ml 0,1 N NaOH und 3 Tropfen 0,1 N HCl hergestellt. Wiederum werden die Substrate durch ATR-FTIR analysiert.

#### Patentansprüche

1. Gegenstand, umfassend ein Substrat mit einer primären polymeren Beschichtung, die vorwiegend auf ihrer Oberfläche reaktive Gruppen trägt, wobei die polymere Beschichtung wiederkehrende Einheiten, abgeleitet von einer polymerisierbaren ungesättigten Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester, Methacrylsäureglycidylester, (Meth)acrylsäureanhydrid und 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton, umfasst, wobei in der Beschichtung die Konzentration an reaktiven Gruppen, bezogen auf eine Spin-Label-Bestimmung durch ESR-Spektroskopie, in einem Bereich von  $0,2$  bis  $20 \times 10^{-9}$  Mol Spin/cm<sup>2</sup> liegt.
2. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die polymere Beschichtung zusätzlich wiederkehrende Einheiten, abgeleitet von einer oder mehreren polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die keine reaktiven Gruppen tragen, umfasst.
3. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die polymere Beschichtung wiederkehrende Einheiten, abgeleitet von einer oder mehreren polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die reaktive Gruppen tragen, umfasst.
4. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei 30% bis 98%, vorzugsweise 50% bis 90% und bevorzugter 60% bis 80% der wiederkehrenden Einheiten in der Struktur zu jenen wiederkehrenden Einheiten identisch sind, die durch Nichtplasmastrahlpolymerisation der ungesättigten Verbindungen erhalten wurden und worin 2% bis 70%, vorzugsweise 10% bis 50% und bevorzugter 20 bis 40% der wiederkehrenden Einheiten Stellen der Vernetzung und/oder kovalenter Bindung an das Substrat wiedergeben.
5. Gegenstand nach Anspruch 2, wobei die Polymerketten der Beschichtung 76% bis 98%, vorzugsweise 82% bis 98% wiederkehrende Einheiten umfassen, die in der Struktur zu jenen wiederkehrenden Einheiten identisch sind, die durch eine Nichtplasmastrahlpolymerisation der polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen erhalten wurden, und worin 2% bis 24 %, vorzugsweise 2 bis 18% der wiederkehrenden Einheiten Stellen von Vernetzung und/oder kovalenter Bindung an das Substrat wiedergeben.
6. Gegenstand nach Anspruch 2, wobei die relative Menge von polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, die reaktive Gruppen tragen, im Bereich in Gewichtsprozent von 100% bis 10 %, vorzugsweise 80% bis 50% und bevorzugter 70% bis 40 liegen, wobei der Rest auf 100 Gew.-% eine polymerisierbare ungesättigte Verbindung darstellt, die keine reaktiven Gruppe trägt.
7. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die polymere Beschichtung ein Copolymer darstellt, das aus mindestens zwei polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen gebildet wird, wobei mindestens eines davon reaktive Gruppen trägt.
8. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die polymerisierbare ungesättigte Verbindung Methacrylsäure-2-isocyanatoethylester oder 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton darstellt.
9. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Substrat ein organisches Polymer darstellt.
10. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Substrat ein anorganisches Material darstellt.
11. Gegenstand nach Anspruch 10, wobei das anorganische Material aus Metallen, keramischen Materialien, Glas, Mineralien und Kohlenstoff, einschließlich Graphit, ausgewählt ist.

12. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Substrat ein organisches-organisches oder organisches-anorganisches Laminat oder Verbundmaterial darstellt.
13. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Substrat ein Formkörper, ausgewählt aus Filmen, Fasern, Membranen, Folien, Röhren, Schläuchen, Hohlfasern, Kapseln und Pulvern, ist.
14. Gegenstand nach Anspruch 1 bis 8, wobei das Substrat ein biomedizinisches Material, ein biomedizinischer Gegenstand oder eine biomedizinische Vorrichtung ist.
15. Gegenstand nach Anspruch 14, der eine ophthalmische Vorrichtung zur Sehkorrektur darstellt.
16. Gegenstand nach Anspruch 15, der eine Kontaktlinse, eine intraokulare Linse oder ein linsenförmiges Cornealimplantat (künstliche Cornea) ist.
17. Gegenstand nach Anspruch 16, der eine Kontaktlinse zum längeren Tragen ist.
18. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei die reaktive Gruppen tragende polymere Beschichtung zusätzlich durch ein Vernetzungsmittel vernetzt ist.
19. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei die Polymerbeschichtung eine Mehrschichtbeschichtung, hergestellt durch aufeinanderfolgende Polymerisation von mindestens 2 polymerisierbaren ungesättigten Verbindungen, gegebenenfalls zusammen mit einem Vernetzungsmittel, darstellt, wobei die letzte polymerisierte ungesättigte Verbindung reaktive Gruppen trägt.
20. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei die Dicke der Primärbeschichtung typischerweise im Bereich von 0,001 bis 10  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 1  $\mu\text{m}$  und bevorzugter im Bereich von 0,03 bis 0,2  $\mu\text{m}$  liegt.
21. Gegenstand nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei die polymere Beschichtung in Form von Mustern vorliegt.
22. Kontaktlinse nach Anspruch 17, wobei die Vorder- und Rückoberflächen der Linse mit verschiedenen, reaktive Gruppen tragenden Polymeren beschichtet sind.
23. Verfahren zur Herstellung eines Gegenstands nach einem der Ansprüche 1 bis 19, das Ausführen von Nach-Glimmen-Plasma-induzierter Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten, reaktive Gruppen tragenden Verbindung auf einem Substrat umfasst, wobei das Substrat in einem Abstand von 4 bis 40 cm und der Monomereinlass in einem Abstand von 3 bis 35 cm stromabwärts außerhalb der Plasmazone angeordnet sind.
24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die reaktiven Gruppen aus der Gruppe, bestehend aus einer Iso-cyanat-, Isothiocyanat-, Glycidyl-, Aashydrid-, Azlacton- und einer Lactongruppe, ausgewählt sind.
25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, wobei das Plasma ein Gleichstrom- (DC), Hochfrequenz- (RF) oder Mikrowellen (MV)-Plasma ist.
26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Plasma ein RF-Plasma mit induktiver Kupplung ist.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, wobei die Frequenz 13,56 oder 27,12 MHz ist.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, wobei das Plasma ein gepulstes Plasma ist.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, wobei der Abstand des Substrats stromabwärts von der Plasmazone 8 bis 30 cm, besonders bevorzugt 10 bis 25 cm, ist.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 29, wobei der Abstand von dem Monomereinlass stromabwärts von der Plasmazone 6 bis 25 cm, besonders bevorzugt 8 bis 20 cm, ist.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 30 zum Herstellen eines Gegenstands nach Anspruch 17, wobei die Polymerisation in Gegenwart eines Substrats ausgeführt wird, das ein entfernbares mit Mustern ver-

sehenes Sieb als Maske zur Erzeugung von bebilderten Oberflächen trägt.

32. Gegenstand mit einer Beschichtung vom Hybridtyp, erhältlich durch Reaktion eines Gegenstands nach einem der Ansprüche 1 bis 19, der eine primäre reaktive Gruppen tragende Beschichtung aufweist, mit einer monomeren, oligomeren oder makromolekularen Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung.

33. Gegenstand nach Anspruch 32, wobei die monomere, oligomere oder makromolekulare Verbindung von synthetischem, halbsynthetischem oder biologischem Ursprung ausgewählt ist aus:

- Kohlenhydraten, Oligosacchariden, Polysacchariden, Zuckern, Cyclodextrinen, Heparin, Dextranen und Glycosaminoglycanen;
- Peptiden oder Proteinen, wie Zellanhaftungs- und Antianhaftungsfaktoren, Zellwachstumsfaktoren, Enzymen, Coenzymen, Rezeptorproteinen, Lectinen, Antikörpern, Antigenen;
- Glycopeptiden, Glycoproteinen und Lipoproteinen, wie Mucinen und Immunoglobulinen; – Phospholipiden, Glycolipiden und Lipoproteinen, wie Sphingolipiden;
- Nucleotiden, wie DNA- oder RNA-Oligonucleotiden;
- Affinitätsspezies, die spezielle Molekülspezies, beispielsweise durch eine Loch-/Schlüssel-, Wirts-/Gast- und andere komplementäre Wechselwirkung oder Komplexbildung anziehen, zusammenbauen und/oder zeitweise binden können; und
- beliebigen der vorstehend erwähnten Biomaterialien, die eine spezielle Markierung, wie einen Fluoreszenzfarbstoff (FITC), kolloidales Gold, Radiomarkierungen, Peroxidase und dergleichen tragen, wodurch die beschichtete Oberfläche für analytische und diagnostische Techniken geeignet gemacht wird.

34. Gegenstand nach Anspruch 33, wobei das synthetische Polymer aus Amino-funktionalisierten Polymeren und Telomeren, wie Polyethylenimin und Amino-endständigem Polyvinylalkohol oder Poly-N-vinylpyrrolidon; Polyethylenglycol und Polyacrylamid ausgewählt ist.

35. Gegenstand nach Anspruch 33, der eine Kontaktlinse darstellt, umfassend einen Linsenkörper, umfassend Polysiloxan und/oder Perfluoralkylpolyethergruppen, eine polymere Beschichtung, hergestellt auf dem Linsenkörper durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation von Methacrylsäure-2-isocyanatoethyl-ester und einer Oberflächen- (sekundär) Beschichtung, erhalten durch Reaktion der Isocyanatgruppen mit einem Hydroxylgruppen enthaltenden Polymer, wobei die Beschichtung vom Hybridtyp eine Benetzbarkeit, ausgedrückt als der Kontaktwinkel mit Wasser von  $\leq 75^\circ$  vorwärts,  $< 65^\circ$  rückwärts und  $< 46^\circ$  Hysterese, aufweist.

36. Gegenstand nach Anspruch 33, der ein künstliches Organ, wie Leber, Bauchspeicheldrüse, Niere oder Herz; ein Arzneimittel freisetzende Systeme, wie (Mikro)kapseln, (Mikro)kugeln und transdermale Membranen oder ein gerichtetes, wie ein auf Tumoren gerichtetes oder das Gehirn gerichtetes Arzneimittel-System; ein bioanalytisches System; ein Affinitätsträger oder eine permselektive Membran; eine Prothese; ein chirurgisches Ausbesserungs- oder ein Implantatmaterial; oder andere biomedizinische Vorrichtungen, wie vaskuläre Implantate, Knochenausbesserungen, Nervenausbesserungen, Dentalausbesserungen oder Katheter ist.

37. Gegenstand nach Anspruch 33, der eine ophthalmische Vorrichtung zur Sehkorrektur ist.

38. Gegenstand nach Anspruch 37, der eine Kontaktlinse, eine Intraokularlinse oder ein linsenförmiges Cornealimplantat (künstliche Cornea) ist.

39. Gegenstand nach Anspruch 38, der eine Kontaktlinse zum längeren Tragen ist.

40. Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die primäre Beschichtung durch Nach-Glimmen-Plasma-induzierte Polymerisation einer polymerisierbaren ungesättigten reaktive Gruppen tragenden Verbindung erhalten wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen